

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 32, № 6, 2022



Клинико-функциональная характеристика постковидного периода
Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза





Сергей Николаевич Авдеев – д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В 6-м номере журнала «Пульмонология» за 2022 г. представлены актуальные материалы, посвященные различным аспектам диагностики, течения и терапии широкого спектра респираторных заболеваний.

Данные, представленные в передовой статье *И.В.Лещенко и Т.В.Глушковой* «Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение)», посвящены оценке респираторной системы в течение 6 мес. наблюдения у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени. Установлено, что в течение 6 мес. наблюдения после перенесенного COVID-19 у пациентов отмечается снижение частоты респираторных жалоб. Однако у 33,3 % пациентов, перенесших COVID-19 преимущественно в тяжелой форме, определяется снижение диффузионной способности легких < 60 %, что является показанием для дальнейшего наблюдения и обследования в постковидном периоде.

Несомненно, большой интерес читателей вызовут новые федеральные клинические рекомендации «Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению», созданные на основании анализа последних исследований по саркоидозу, опубликованных на русском и английском языках. Представлены современные сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике и тактике ведения пациентов с саркоидозом. Рекомендации содержат комментарии и разъяснения к тезисам-рекомендациям, алгоритмы по диагностике, тактике терапии, справочные материалы по использованию рекомендуемых препаратов. Рекомендации одобрены решением Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022 г.

Целью исследования *О.В.Каменской и соавт.* «Хроническая обструктивная болезнь легких и результаты реваскуляризации миокарда: взаимосвязь с качеством жизни» явилась оценка влияния хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на результаты реваскуляризации миокарда и качество жизни (КЖ) пациентов в долгосрочном периоде наблюдения. В проспективное когортное исследование были включены пациенты ($n = 454$), перенесшие плановую реваскуляризацию миокарда. Период наблюдения составил 3 года после вмешательства. Смертность в течение 3 лет наблюдения после реваскуляризации миокарда составила 5 % при значительном преобладании больных ХОБЛ. Исходный уровень КЖ, оцененный по шкале как физического, так и психоэмоционального компонентов КЖ, был снижен у всех кардиохирургических пациентов, независимо от наличия ХОБЛ. Таким образом, у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, ХОБЛ оказывает независимое негативное влияние на клинический исход, включая выживаемость и КЖ (физический компонент здоровья). При этом подчеркивается важность предоперационной оценки функции внешнего дыхания у пациентов кардиохирургического профиля.

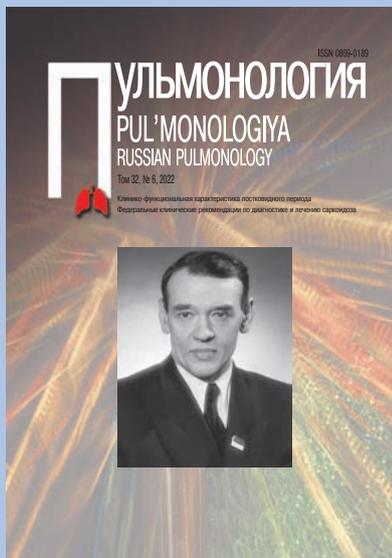
Статья *А.В.Будневского и соавт.* «Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19» посвящена характеристикам кашля у больных COVID-19. По результатам спектрального анализа звуков кашля у больных COVID-19 в сравнении с индуцированным кашлем у здоровых лиц показано, что общая продолжительность кашлевого акта значимо меньше у больных COVID-19, в отличие от индуцированного кашля у здоровых лиц. Кроме того, выявлено, что в звуках кашля больных COVID-19 преобладает энергия более высоких частот по сравнению с таковой у здоровых лиц. Максимальная частота энергии звука кашля у пациентов основной группы была достоверно выше по сравнению с таковой в группе сравнения. Таким образом, кашель у больных COVID-19 отличается меньшей продолжительностью и преобладанием энергии высоких частот по сравнению с таковым у здоровых лиц.

В рубрике «Заметки из практики» опубликована статья *Н.А.Карчевской и соавт.* «Трансплантация легких у пациента с эмфиземой на фоне дефицита α_1 -антитрипсина». По данным клинического наблюдения продемонстрированы возможные дополнительные медикаментозные и хирургические способы лечения пациентов с ХОБЛ на фоне дефицита α_1 -антитрипсина. Подчеркивается, что при достижении терминального состояния легочной функции одной из возможностей помочь пациенту и значительно улучшить КЖ является трансплантация легких.

Надеемся, что представленные статьи будут информативны, интересны и полезны широкому кругу читателей.

Заместитель главного редактора
журнала «Пульмонология»

С.Н.Авдеев



Федор Григорьевич Углов
(1904–2008). Фотопортрет
Описание см. на стр. 905, 926



Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 07.12.2022

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, макет, 2022

Использование материалов журнала в коммерческих целях
возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Лещенко И.В., Глушкова Т.В.

Клинико-функциональная характеристика постковидного периода
(6-месячное наблюдение) 795

Клинические рекомендации

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Генне Н.А.,
Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М.,
Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В.,
Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигоров С.А.,
Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М.

Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. . . 806

Оригинальные исследования

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н., Чопоров О.Н.,
Максимов А.В., Перцев А.В.

Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19. 834

Валиева З.С., Барковская М.К., Ткачева А.А., Мартынюк Т.В.

Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии
после перенесенной новой коронавирусной инфекции 842

Сулиман Л., Элвасефи М., Фарраг Н.С., Таваб Х.А., Абделахаб Х.В.

Сравнение показателей соотношений тромбоциты / лимфоциты и нейтрофилы /
лимфоциты в качестве предикторов исхода COVID-19 849

Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клишкова А.С., Поротникова С.С.,
Ломиворотов В.Н., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М.

Хроническая обструктивная болезнь легких и результаты реваскуляризации
миокарда: взаимосвязь с качеством жизни 854

Федотов В.Д., Хлыстов А.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренко Н.А.,
Добротина И.С.

Гиалуриновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной
болезни легких профессиональной этиологии 862

Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Черных Н.А., Романов В.В.,
Эргешов А.Э., Русакова Л.И.

Анализ эффективности отказа от табакокурения у пациентов
с туберкулезом легких в условиях стационара. 869

Обзоры

Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н.

Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека:
барьерная функция. 876

Стогова Н.А.

Двусторонний плевральный выпот: этиология, диагностика. 885

Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Евменова О.А., Турдалы Ф.М., Ибрагим Ж.Т.

D-гиповитаминоз у пациентов с заболеваниями органов дыхания
в трудоспособном возрасте: риски и профилактика 891

Заметки из практики

Карчевская Н.А., Кеворкова М.С., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э., Ибаев И.У.,
Первакова Э.И., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г.

Трансплантация легких у пациента с эмфиземой на фоне дефицита
 α_1 -антитрипсина 899

Урасьев О.М., Жукова Л.А., Глотов С.И., Алексеева Е.А., Пономарева И.Б., Алмазова Е.В.

Двусторонний паралич диафрагмы: клиническое наблюдение 906

Бенян А.С., Медведчиков-Ардия М.А., Абашкин Н.Ю.

Двусторонняя этапная анатомическая резекция легких при бронхоэктазах
и инфицированном поликистозе, осложненном кровотечением:
жизнеспособность при сохранении 3 гипертрофированных сегментов. 915

Клинические задачи

Бродская О.Н., Бутогина И.Н., Грачева О.Ю.

Задача № 2. Дифференциальная диагностика бронхоэктазов 921

Краткие сообщения

Есетова Г.У., Идрисова Л.Р., Салимова С.С., Копысбай Б., Батырбай Д., Муминов Т.А.

Коморбидные заболевания у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких и COVID-19 в Алматы (Республика Казахстан) 923

Юбилей

Ко дню рождения Светланы Ивановны Овчаренко 927

Ответ на задачу № 2 928

Contents

Editorial

Leshchenko I.V., Glushkova T.V.

Clinical and functional characteristics of the post-COVID period (6-month follow-up) 795

Clinical guidelines

Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizeľ A.A., Vizeľ I.Yu., Zaicev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovieva I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M.

Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment 806

Original studies

Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N., Choporov O.N., Maximov A.V., Pertsev A.V.

Spectral analysis of cough sounds of patients with COVID-19 834

Valieva Z.S., Barkovskaya M.K., Tkacheva A.A., Martynyuk T.V.

The clinical course of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after COVID-19 842

Suliman L., Elwasefy M., Farrag N.S., Tawab H.A., Abdelwahab H.W.

The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of COVID-19 outcome 849

Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Lomivorotov V.N., Lomivorotov V.V., Chernyavsky A.M.

Chronic obstructive pulmonary disease and myocardial revascularisation outcomes: relationship with self-reported quality of life 854

Fedotov V.D., Khlystov A.C., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S.

Hyaluronic acid as a predictor of exacerbation of occupational chronic obstructive pulmonary disease 862

Chumovaton N.V., Antonov N.S., Sakharova G.M., Chernyh N.A., Romanov V.V., Ergeshov A.E., Rusakova L.I.

Analysis of the effectiveness of smoking cessation in patients with pulmonary tuberculosis in a hospital setting 869

Reviews

Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Il'ina E.N.

The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: barrier function 876

Stogova N.A.

Bilateral pleural effusion: etiology, diagnostics 885

Ibrayeva L.K., Rybalkina D.Kh., Evmenova O.A., Turdaly F.M., Ibragim Zh.T.

D-hypovitaminosis in working age patients with diseases of the respiratory organs: the risks and prevention 891

Clinical cases

Karchevskaya N.A., Kevorkova M.S., Tarabrin E.A., Kallagov T.E., Ibov I.U., Pervakova E.I., Cherniaev A.L., Samsonova M.V., Khubutiya M.Sh., Chuchalin A.G.

Lung transplantation in a patient with α_1 -antitrypsin deficiency emphysema 899

Uryasev O.M., Zhukova L.A., Glotov S.I., Alekseyeva E.A., Ponomareva I.B., Almazova E.V.

Bilateral diaphragm paralysis: a clinical case 906

Benian A.S., Medvedchikov-Ardiia M.A., Abashkin N.Yu.

Bilateral staged anatomic lung resection for bronchiectasis and infected polycystic disease complicated by bleeding: viability with 3 hypertrophied segments maintained 915

Clinical challenges

Brodskaya O.N., Butyugina I.N., Gracheva O.Yu.

Challenge No.2. Differential diagnosis of bronchiectasis 921

Short messages

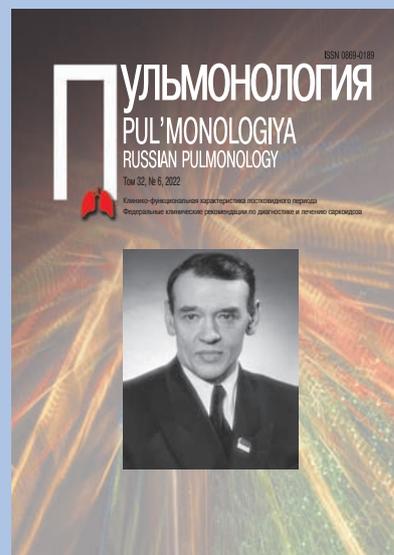
Esetova G.U., Idrisova L.R., Salimova S.S., Konysbay B., Batyrbay D., Muminov T.A.

Comorbidities in patients with chronic obstructive lung disease and COVID-19 in Almaty (Kazakhstan Republic) 923

Anniversaries

To the birthday of Svetlana I. Ovcharenko 927

Answer to the challenge No.2 928



Fedor G. Uglov (1904–2008).

Photo portrait

Description see page 905, 926



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address

ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office

tel.: (925) 744-72-98

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 07.12.2022

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,

Yaroslavl region, 152900, Russia

© Pul'monologiya, layout, 2022

The journal materials can be used for commercial purposes only with approval of the editorial office

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arshang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Director, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthisiologists, President of the Association of Phthisiologists, Chief Freelance Phthisiologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizeľ, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravitlles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член.-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Natal'ya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthysiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение)

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Т.В.Глушкова²

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Свердловская область, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

У пациентов, перенесших COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019), регистрируются респираторные жалобы и функциональные нарушения. Целью исследования явилась клинико-функциональная оценка респираторной системы в течение 6 мес. наблюдения у больных, перенесших COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени. **Материалы и методы.** В когортное наблюдательное проспективное исследование включены пациенты ($n = 80$), обследованные через 46 (36–60) дней от первых симптомов COVID-19, на 2-м и 3-м этапах – через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней соответственно. На всех этапах анализировались жалобы, уровень одышки, качество жизни с использованием валидизированных опросников, проводился 6-минутный шаговый тест. На 2-м и 3-м этапах оценивались спирометрические показатели, общая емкость легких, диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), данные компьютерной томографии высокого разрешения. **Результаты.** На 1-м этапе исследования 62 % пациентов предъявляли жалобы на усталость, мышечную слабость, 61 % – испытывали одышку различной степени выраженности. К 3-му этапу наблюдения аналогичные жалобы отмечались у 43 и 42 % пациентов соответственно. Установлено преобладание среднетяжелой формы COVID-19 при объеме поражения 35 (25–45) % легочной ткани и тяжелой формы – при поражении 75 (62–75) %. На 2-м этапе уровень $DL_{CO} < 80$ % зарегистрирован у 46 % пациентов при поражении 35 (25–45) % легочной ткани, у 54 % пациентов – при 75 (62–75) %. На 3-м этапе $DL_{CO} < 80$ % диагностирован у 51,9 и 48,1 % пациентов при поражении 35 (25–45) и 75 (62–75) % легких соответственно. Уровень $DL_{CO} < 60$ % определялся у 38,5 и 35,5 % пациентов при среднетяжелом и тяжелом поражении легких на 2-м и 3-м этапах исследования соответственно. **Заключение.** В течение 6 мес. наблюдения после перенесенного COVID-19 отмечается уменьшение частоты предъявляемых жалоб. Через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала заболевания показатель уровня $DL_{CO} < 80$ % установлен у 77 и 87 % пациентов соответственно. У 38,5 и 35,5 % пациентов, перенесших COVID-19 преимущественно в тяжелой форме, определяется $DL_{CO} < 60$ % на 93-й (89–103) и 180-й (135–196) дни соответственно, что является показанием для дальнейшего наблюдения и обследования в постковидном периоде. **Ключевые слова:** постковидный синдром, клинико-функциональные нарушения, диффузионная способность легких, 6-месячное наблюдение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании локального Этического комитета Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам отделения функциональной и лучевой диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации за содействие, помощь и поддержку в проведении данного научного исследования.

© Лещенко И.В., Глушкова Т.В., 2022

Для цитирования: Лещенко И.В., Глушкова Т.В. Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 795–805. DOI: 10.18093/0869-0189-2022–32-6-795-805

Clinical and functional characteristics of the post-COVID period (6-month follow-up)

Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Tatyana V. Glushkova²

- ¹ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ² Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ³ Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

Respiratory symptoms and functional disorders are registered in patients who suffered from COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019). **Aim.** Clinical and functional evaluation of the respiratory system during 6-month follow-up in patients who had moderate and severe COVID-19. **Methods.** 80 patients were included in the cohort observational prospective study. Patients were examined in 46 (36 – 60) days from the onset of symptoms of COVID-19

and in 93 (89 – 103) and 180 (135 – 196) days at the 2nd and 3rd stages respectively. At all stages, symptoms, dyspnea level, and quality of life were analyzed using validated questionnaires, and a 6-minute step test was performed. At the 2nd and 3rd stages, we assessed spirometric parameters, total lung capacity, carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}), and high resolution computed tomography scans of chest organs. **Results.** At the 1st stage of the study, 62% of patients complained of fatigue, muscle weakness, 61% of patients had dyspnea of variable severity. At the 3rd stage of the study, 43% and 42% of patients had the same complaints respectively. The prevalence of moderate COVID-19 form in patients with 35 (25 – 45)% lung damage and severe COVID-19 form with 75 (62 – 75)% of lung damage was established. At the 2nd stage, a $DL_{CO} < 80\%$ level was recorded in 46% of patients with 35 (25 – 45)% lung damage and in 54% of patients with 75 (62 – 75)%. At the 3rd stage, $DL_{CO} < 80\%$ was diagnosed in 51.9% and 48.1% of patients with of 35 (25 – 45)% and 75 (62 – 75)% lung damage respectively. The level of $DL_{CO} < 60\%$ was found in 38,5% and 35,5% of patients with moderate and severe lung damage at the 2nd and 3rd stages of the study respectively. **Conclusion.** The symptoms were reported less frequently during the 6-month follow-up after COVID-19. 77% and 87% of patients had $DL_{CO} < 80\%$ in 93 (89 – 103) and 180 (135 – 196) days after the disease onset, respectively. 38.5% and 35.5% of those patients, predominantly having suffered COVID-19 in severe form, had $DL_{CO} < 60\%$ at 93 (89 – 103) and 180 (135 – 196) days, respectively. This calls for a continuous observation and regular examinations after COVID-19.

Key words: postcovid-19 syndrome, clinical and functional impairment, pulmonary diffusion capacity, 6-month follow-up.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the Ural Research Institute of Phthiopulmonology – a branch of National Medical Research Phthiopulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia. Written informed consent for participation in the study was obtained from each patient.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Administration and the staff of the functional and radiology departments of the Ural Federal Research Institute of Phthiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthiology, Pulmonology and Infectious Diseases under the Ministry of Healthcare of Russia for assistance and support in conducting this scientific study. Finally, we are very grateful to patients who had suffered from the pandemic and yet were willing to help in our study.

© Leshchenko I.V., Glushkova T.V., 2022

For citation: Leshchenko I.V., Glushkova T.V. Clinical and functional characteristics of the post-covid period (6-month follow-up). *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 795–805 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022–32-6-795-805

Пандемия COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), способствует формированию популяции пациентов с сохраняющимися клиническими, функциональными и рентгенологическими изменениями в легких [1–4]. Распространенность респираторных жалоб, преимущественно представленных одышкой и кашлем, колеблется от 2 до 81 % [5–12]. Функциональные и рентгенологические нарушения респираторной системы определяются как при завершении стационарного лечения, так и в отсроченном периоде [11–13].

Целью исследования явилась клинико-функциональная оценка респираторной системы в течение 6 мес. наблюдения у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой формы.

Материалы и методы

Когортное наблюдательное проспективное исследование проводилось на базе Уральского научно-исследовательского института – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с мая 2021 г. по февраль 2022 г.

Критерии включения:

- взрослые больные, перенесшие COVID-19 средней и тяжелой степени, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции, завершившие стационарное лечение в инфекционном госпитале;
- поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

Критерии исключения:

- наличие хронических респираторных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра;

- декомпенсация имеющихся хронических заболеваний;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

В исследование включены выжившие пациенты ($n = 80$; средний возраст – 61 (55–67) год), перенесшие COVID-19 и завершившие стационарное лечение в инфекционном госпитале.

Каждый больной подписал письменное информированное согласие.

Дизайн исследования одобрен на заседании локального этического комитета и включал 3 этапа.

При решении вопроса о включении пациентов в проспективное исследование через 46 (36–60) дней (1-й этап) от первых симптомов заболевания выполнялся первичный осмотр, при этом проводились следующие мероприятия:

- сбор жалоб в соответствии с опросником *C.Huang et al.* [2] и анамнестических сведений, полученных из выписных эпикризов инфекционных госпиталей, у больных, завершивших стационарное лечение;
- анализ данных КТВР легких (совместно с рентгенологом), представленных на CD-диске;
- анкетирование с использованием модифицированных шкал одышки Медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*), Борга (*modified 0–10 Borg scale*), опросника качества жизни EQ-5D-3L (русская версия) [14–16];
- измерение уровня насыщения кислородом гемоглобина капиллярной крови (SpO_2) при дыхании окружающим воздухом методом пульсоксиметрии в покое и после 6-минутного шагового теста, проводимого в соответствии с установленными требованиями [17].

Через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала острых симптомов COVID-19 в соответствии с объе-

мом исследований, выполненных на 1-м этапе, проводились 2-й и 3-й этапы обследования, на которых дополнительно проводились спирометрия, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких (ДСЛ) по монооксиду углерода (DL_{CO}), выполненной методом однократного вдоха с задержкой дыхания, согласно требованиям к проведению функциональных исследований респираторной системы в период пандемии COVID-19 [18–21]. КТВР легких выполнялась на 2-м и / или 3-м этапах.

Результаты рентгенологических исследований анализировались сертифицированным рентгенологом с использованием программного обеспечения, предназначенного для просмотра изображений стандарта DICOM PACS—*RadiAnt* DICOM Viewer (русская версия).

Объем поражения легочной ткани в остром периоде COVID-19 на момент госпитализации в инфекционный госпиталь оценивался согласно адаптированной «эмпирической» визуальной шкале, рекомендованной к использованию Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [22–24].

В зависимости от объема поражения легочной ткани по данным КТВР (I–II и III–IV степени) больные

были распределены на 2 группы согласно классификации, в соответствии с данными, указанными в выписном эпикризе по завершении стационарного лечения. Объем поражения легких составил 35 (25–45) % – при I–II степени поражения и 75 (62–75) % – при III–IV.

Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Обращает на себя внимание неполное соответствие тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легочной ткани, т. к. КТВР легких выполнялась только в начале клинических проявлений COVID-19 и не повторялась в течение острого периода заболевания (рис. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech* v. 2.8.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе обследуемых пациентов < 50) и критерия Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых > 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью ме-

Таблица 1
Характеристика пациентов; n (%)

Table 1
Characteristics of the patients; n (%)

Характеристика больных	Общая группа <i>n</i> = 80	Объем поражения легочной ткани по данным КТВР ОГК на основании адаптированной «эмпирической» визуальной шкалы, % [22–24]		<i>P</i> ₁₋₂
		35 (25–45)	75 (62–75)	
		<i>n</i> = 37 (1)	<i>n</i> = 43 (2)	
Пол:				
• женский	51 (63,7)	26 (70,3)	25 (58,1)	
• мужской	29 (36,2)	11 (29,7)	18 (41,9)	
Курение в настоящем	10 (12,5)	5 (13,5)	5 (11,6)	
Курение в прошлом	21 (26,2)	9 (24,3)	12 (27,9)	
Артериальная гипертензия	53 (66,2)	25 (67,6)	28 (65,1)	
Сахарный диабет	15 (18,8)	5 (13,5)	10 (23,3)	
Кардиоваскулярные заболевания	8 (10,0)	2 (5,4)	6 (14,0)	
Цереброваскулярные заболевания	4 (5,0)	2 (5,4)	2 (4,7)	
ЗНО в анамнезе	2 (2,5)	1 (2,7)	1 (2,3)	
Хроническая болезнь почек	5 (6,2)	2 (5,4)	3 (7,0)	
ИМТ ≥ 30,0 кг / м ²	39 (48,8)	17 (45,9)	22 (51,2)	
Среднетяжелая форма	44 (55)	29 (78,4)	15 (34,9)	
Тяжелая форма	36 (45)	8 (21,6)	28 (65,1)	
Необходимость кислородотерапии	74 (92,5)	39 (88,6)	35 (97,2)	
Высокопоточная кислородотерапия	18 (22,5)	4 (10,8)	14 (32,6)	0,031
НИВЛ	1 (1,2)		1 (2,8)	
ИВЛ	1 (1,2)		1 (2,8)	

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; ИМТ – индекс массы тела; ЗНО – злокачественное образование; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких; *p* – достоверные различия (< 0,05).

Note: *p*, significant differences (< 0.05).

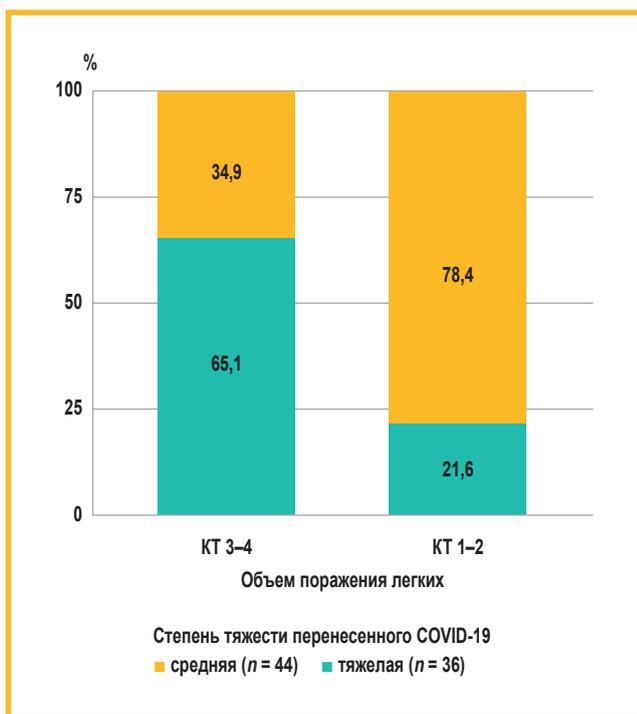


Рис. 1. Соотношения степени тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легочной ткани в остром периоде заболевания (по данным компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки на основании адаптированной «эмпирической» визуальной шкалы [22–24])
Примечание. КТ – компьютерная томография.

Figure 1. Dependence of COVID-19 severity and lung damage volume (based on high-resolution computed tomography of chest organs and an adapted “empirical” visual scale [22 – 24])

дианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (*n*) и процентных долей (%). Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления > 10). Расчет отношения шансов (ОШ) проведен с использованием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При отсутствии статистически значимых различий значение $p = NS$.

Результаты

На рис. 1 представлены показатели соотношения тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легочной ткани в остром периоде заболевания.

Установлено, что риск развития тяжелой формы COVID-19 при поражении легких в объеме 35 (25–45) % в 6,8 раза ниже по сравнению с таковым при поражении 75 (62–75) % (ОШ – 0,148; 95%-ный ДИ – 0,054–0,403; $p < 0,001$) (χ^2 Пирсона).

Жалобы и качество жизни наблюдаемых пациентов

Динамика жалоб у наблюдаемых пациентов на всех этапах обследования отражена на рис. 2.

Установлено, что на 1-м этапе исследования наиболее частыми жалобами у обследованных пациентов

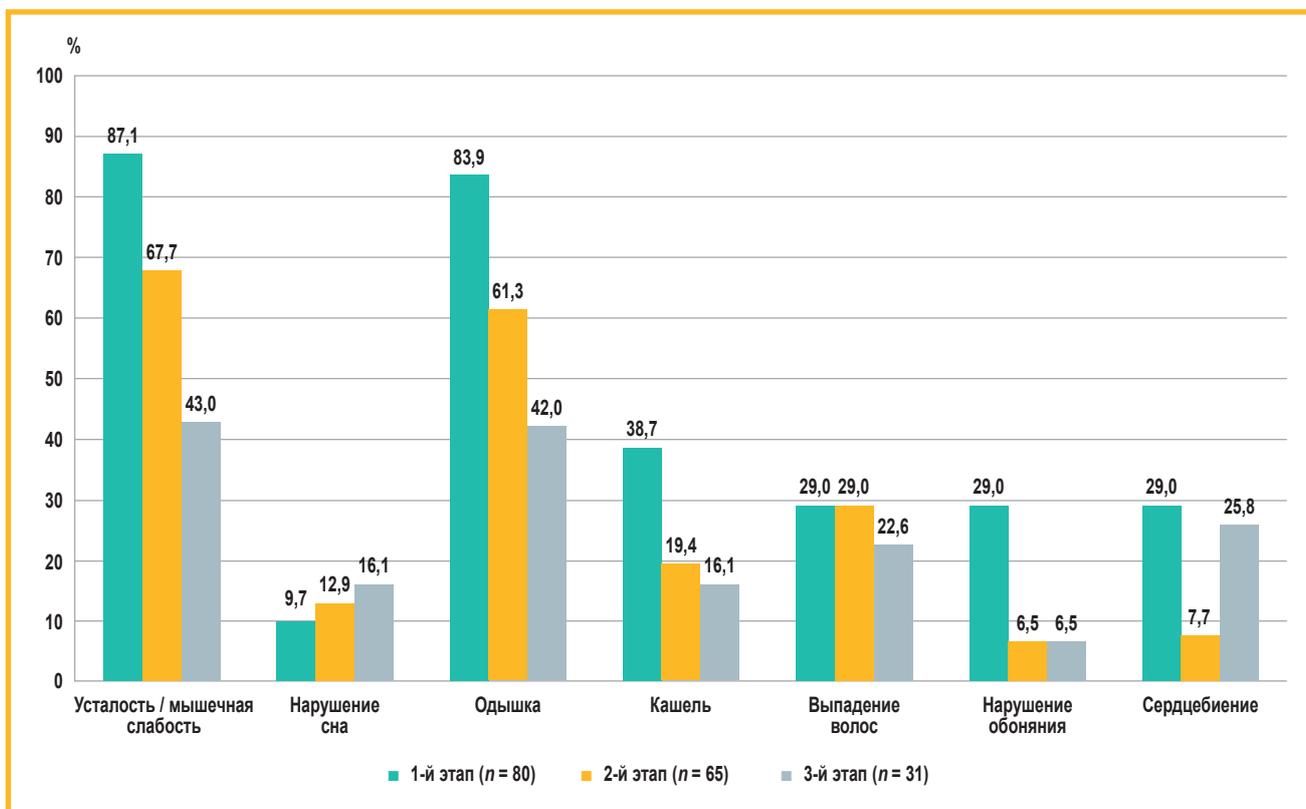


Рис. 2. Динамика жалоб у пациентов, перенесших COVID-19, на всех этапах обследования

Figure 2. Dynamics of symptoms in patients who underwent COVID-19 at all stages of the study

были усталость, мышечная слабость и одышка, которые также преобладали на 2-м и 3-м этапах.

Статистически значимых различий по оцениваемым жалобам между пациентами с поражением легких I–II и III–IV степени по данным КТ на всех этапах исследования не получено. Результаты субъективной оценки одышки пациентами по mMRC представлены в табл. 2.

Анкетирование пациентов для оценки качества жизни в постковидном периоде проводилось на всех этапах исследования. На всех этапах исследования одышка по шкале mMRC преимущественно соответствовала легкой степени независимо от объема поражения легких (35 (25–45) и 75 (62–75) %) ($p = NS$).

При включении в исследование одышка по шкале Борга у пациентов соответствовала преимущественно 3 баллам, по завершении периода наблюдения —

2 баллам, независимо от объема поражения легочной ткани.

По данным опросника EQ-5D-3L отмечается тенденция к улучшению качества жизни пациентов от 1-го к 3-му этапу, независимо от объема поражения легких в остром периоде COVID-19. Средняя оценка состояния здоровья по 100-балльной шкале (опросник EQ-5D-3L) составила 70 (50–80) баллов на 1-м этапе обследования и 75 (60–85) и 70 (60–90) баллов — на 2-м и 3-м этапах соответственно, что указывает на отсутствие значимой положительной динамики в самочувствии больных, независимо от объема поражения легких.

Проба с физической нагрузкой

При включении пациентов в исследование пройденная дистанция при выполнении 6-минутного

Таблица 2
Характеристика одышки по шкале mMRC в динамике; n (%)

Table 2
Changes in characteristics of dyspnea on the mMRC scale over time; n (%)

Одышка по mMRC, баллы [14]	1-й этап			2-й этап			3-й этап		
	общая группа	объем поражения легких, %		общая группа	объем поражения легких, %		общая группа	объем поражения легких, %	
		35 (25–45)	75 (62–75)		35 (25–45)	75 (62–75)		35 (25–45)	75 (62–75)
	$n = 80$	$n = 37$	$n = 43$	$n = 65$	$n = 32$	$n = 33$	$n = 31$	$n = 16$	$n = 15$
0	15 (18,8)	8 (21,6)	7 (16,3)	22 (33,8)	9 (28,1)	13 (39,4)	10 (31,0)	5 (31,3)	5 (33,3)
1	36 (45,0)	16 (43,2)	20 (46,5)	29 (44,6)	16 (50,0)	13 (39,4)	17 (54,8)	8 (50,0)	9 (60,0)
2	19 (23,8)	9 (24,3)	10 (23,3)	12 (18,5)	6 (18,8)	6 (18,2)	3 (9,7)	2 (12,5)	1 (6,7)
3	9 (11,2)	4 (10,8)	5 (11,6)	2 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,0)	1 (3,1)	1 (6,2)	0
4	1 (1,2)	0	1 (2,3)	0	0	0	0	0	0

Примечание. mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета [14].

Таблица 3
Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов на 2-м и 3-м этапах исследования в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19; Me (Q1–Q3)

Table 3
Functional respiratory parameters at the 2nd and 3rd stages of the study, depending on the severity of COVID-19; Me (Q1–Q3)

	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % _{доп.}	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % _{доп.}	ОЕЛ, л	ОЕЛ, % _{доп.}	DL _{CO} , % _{доп.}	DL _{CO} < 80 % _{доп.}	DL _{CO} / V _A , % _{доп.}
2-й этап									
Средняя ($n = 36$) (1)	3 (2–3)	107 (97–124)	3 (2–4)	107 (101–124)	5 (4–6)	96 (83–109)	72 (65–83)	66 (56–71) ($n = 24$)	82 (76–90)
Тяжелая ($n = 29$) (2)	2 (2–3)	100 (94–116)	2 (2–3)	104 (84–115)	4 (3–5)	79 (68–91)	56 (45–70)	52 (44–64) ($n = 26$)	75 (67–82)
P_{1-2}						0,002	0,001	0,011	0,004
3-й этап									
Средняя ($n = 16$) (1)	2 (2–3)	103 (91–118)	3 (3–4)	108 (102–126)	5 (4–5)	93 (82–103)	70 (62–73)	66 (59–71) ($n = 15$)	84 (81–79)
Тяжелая ($n = 15$) (2)	3 (2–3)	105 (98–111)	3 (3–4)	107 (95–111)	5 (4–6)	88 (82–100)	60 (54–70)	50 (47–59) ($n = 12$)	77 (74–81)
P_{1-2}								0,04	0,027

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; P_{1-2} – межгрупповые различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: P_{1-2} , the differences are statistically significant ($p < 0.05$).

шагового теста дистанция составила 436 (340–509) и 388 (292–484) м для пациентов с поражением легких 35 (25–45) и 75 (62–75) % соответственно ($p = NS$), на 3-м этапе для пациентов с аналогичным поражением легких – 424 (377–489) и 413 (376–512) м соответственно ($p = NS$). На всех этапах исследования независимо от объема поражения легочной ткани медиана (Me) SpO_2 составляла нормальные значения.

Функциональная характеристика

Результаты функционального обследования в динамике в зависимости от тяжести перенесенного заболевания приведены в табл. 3 и на рис. 3.

Спирометрические показатели в течение всего времени наблюдения у пациентов в постковидном периоде, независимо от тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легких, сохранялись в пределах нормальных значений (табл. 3, 4).

Нарушения ДСЛ ($DL_{CO} < 80\%$) через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала острой фазы COVID-19 (2-й и 3-й этапы) зарегистрированы у 50 (77 %) и 27 (87 %) перенесших COVID-19 среднетяжелой и тяжелой формы. На рис. 2 представлены соотношения уровня DL_{CO} и тяжести перенесенного COVID-19 на 93-й (89–103) день от начала острого периода болезни. У пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, установлены более низкие показатели DL_{CO} по сравнению с таковыми при среднетяжелой форме COVID-19 ($p < 0,05$).

Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов на 2-м и 3-м этапах исследования в зависимости от объема поражения легких приведены в табл. 4.

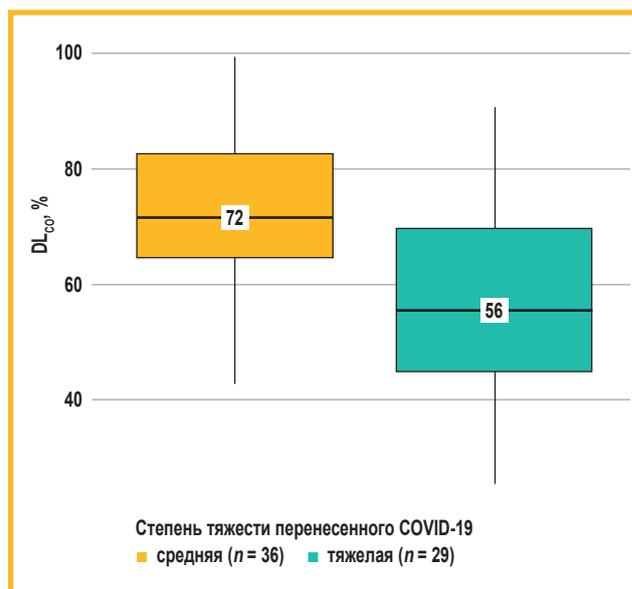


Рис. 3. Соотношение уровня DL_{CO} и тяжести перенесенного COVID-19 через 93 (89–103) дня от первых симптомов COVID-19
Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Figure 3. Dependence of DL_{CO} on the severity of COVID-19 after 93 (89–103) days from the onset of symptoms of COVID-19

На 2-м этапе исследования у пациентов, перенесших COVID-19 со значительным поражением легких (75 (62–75) %), определялись более низкие показатели DL_{CO} по сравнению с таковыми при поражении 35 (25–45) % ($p = 0,045$). На 3-м этапе уровень DL_{CO} сохранялся ниже должных значений независимо от объема поражения легких и статистически не различался между группами.

Таблица 4
Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов на 2-м и 3-м этапах исследования в зависимости от объема поражения легких в остром периоде COVID-19; Me (Q1–Q3)

Table 4
Functional respiratory parameters at the 2nd and 3rd stages of the study depending on the volume of lung damage in the acute period of COVID-19; Me (Q1–Q3)

Объем поражения легких по данным КТ	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % допж.	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % допж.	ОЕЛ, л	ОЕЛ, % допж.	DL_{CO} , % допж.	$DL_{CO} < 80$, % допж.	DL_{CO} / V_A , % допж.
2-й этап									
35 (25–45) % (n = 32) (1)	3 (2–3)	106 (98–121)	3 (2–4)	109 (101–123)	5 (4–6)	96 (81–106)	71 (57–81)	65 (56–72) (n = 23)	81 (75–87)
75 (62–75) % (n = 33) (2)	3 (2–3)	100 (86–121)	3 (2–3)	104 (86–118)	4 (4–5)	80 (69–97)	63 (45–72)	54 (43–66) (n = 27)	76 (67–88)
p_{1-2}	–	–	–	–	–	0,042	0,045	0,025	–
3-й этап									
35 (25–45) % (n = 16) (1)	3 (2–3)	105 (96–111)	3 (3–4)	108 (103–111)	5 (4–6)	96 (83–103)	69 (56–73)	64 (56–72) (n = 14)	80 (77–87)
75 (62–75) % (n = 15) (2)	3 (2–3)	105 (97–117)	3 (3–4)	106 (94–119)	5 (4–5)	92 (81–98)	63 (58–71)	56 (48–66) (n = 13)	81 (78–87)
p_{1-2}	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; КТ – компьютерная томография; p_{1-2} – межгрупповые различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: p_{1-2} , the differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 5
Характеристика больных с $DL_{CO} < 60\%$
на 2-м и 3-м этапах исследования

Table 5
Characteristics of patients with $DL_{CO} < 60\%$
at the 2nd and 3rd stage of the study

Степень тяжести COVID-19	2-й этап	3-й этап
	n = 25	n = 11
Средняя, n	7	4
Тяжелая, n	18	7
Степень поражения легких по данным КТВР, %:		
• I-II	37 (21-49), n = 10	32 (16-49), n = 5
• III-IV	75 (75-82), n = 15	75 (75-80), n = 6

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

По результатам анализа частоты значительных нарушений ДСЛ показано, что снижение $DL_{CO} < 60\%$ определялось у 38,5 и 35,5 % больных на 2-м и 3-м этапах соответственно (табл. 5).

В течение 6 мес. наблюдения установлено, что значительное снижение ДСЛ наблюдается у больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, и сопровождается значительным объемом поражения легких.

Обсуждение

В обзоре 54 статей, выполненном *J.D. Pierce et al.* и посвященном проблеме постковидного синдрома, выделены несколько патофизиологических путей, реализуемых у пациентов ($n = 27\,929$), инфицированных SARS-CoV-2 [25]. Подчеркивается, что после острого периода COVID-19 > 10 % пациентов продолжают испытывать симптомы со стороны различных органов и систем, расцениваемые как проявление постковидного синдрома [25]. При этом возможными причинами развития длительных симптомов после острого периода COVID-19 являются:

- вирусное повреждение, оксидативный стресс;
- иммунологические нарушения;
- воспалительные реакции [25].

Знание патофизиологических процессов, развивающихся при COVID-19, позволяет понимать причины формирования осложнений в постковидном периоде, а также прогнозировать их развитие и совершенствовать методы диагностики.

Через 46 (36–60) дней после острых симптомов заболевания у 61 и 62 % пациентов преобладали жалобы на усталость и / или мышечную слабость и одышку с дальнейшей регрессией через 180 (135–196) дней от начала острого периода до 43 и 42 % соответственно. Эти данные совпадают с таковыми опубликованных результатов метаанализа 68 исследований, согласно которым, 32 % пациентов испытывают усталость через ≥ 12 нед. после перенесенного COVID-19 [26]. В то же время *S. Huang et al.* сообщают о 1 038 (63 %) из 1 655 пациентов, предъявляющих жалобы на усталость или мышечную слабость через 6 мес. наблюдения [2]. По мнению *M.N. Soares et al.*, причины развития жалоб на усталость и мышечную слабость

у пациентов, перенесших COVID-19, обусловлены повреждением скелетных мышц, вызванным системными воспалительными реакциями, гиподинамией, гипоксемией, истощением, вирусной инфильтрацией в скелетной мускулатуре и иммунными нарушениями [27]. По данным систематического обзора 63 исследований ($n = 257\,348$), распространенность одышки в течение 3–6 мес. после острых симптомов COVID-19 составляет 25 % [28]. *S. Huang et al.* сообщается об отсутствии одышки у 1 196 (74 %) пациентов и легкой одышке у 419 (26 %) больных через 186 (175–199) дней от первых симптомов заболевания [2].

При оценке качества жизни у наблюдаемых пациентов отмечено улучшение оцениваемых параметров через 180 (135–196) дней заболевания, независимо от тяжести и объема поражения легочной ткани. По данным систематического обзора 12 исследований сообщается об улучшении качества жизни в течение ≥ 4 –12 нед. после перенесенного COVID-19 преимущественно у женщин, перенесших заболевание в тяжелой форме [29].

При исследовании респираторной функции у пациентов на 2-м и 3-м этапах показано отсутствие нарушений со стороны спирометрических показателей. Полученные результаты аналогичны таковым данным, полученным при функциональном обследовании пациентов ($n = 83$), не нуждающихся в проведении инвазивной вентиляции легких во время острого периода COVID-19, через 3, 6, 9 и 12 мес. [11]. В то же время уровень $DL_{CO} < 80\%$ долж. на 2-м и 3-м этапах исследования установлен у 50 (77 %) и 27 (87 %) пациентов соответственно, что согласуется с результатами наблюдения за пациентами ($n > 1\,200$) в течение 1 года, проведенного *L. Huang et al.*, по данным которого продемонстрировано увеличение числа пациентов с $DL_{CO} < 80\%$ долж. к концу наблюдения [30].

При поражении легких 75 (62–75) %, а также при тяжелой форме COVID-19 показано достоверное снижение уровня DL_{CO} по сравнению с таковым у пациентов, перенесших заболевание в среднетяжелой форме и с поражением легких в объеме 35 (25–45) % через 93 (89–103) дня от первых симптомов заболевания.

При тяжелой форме COVID-19 уровень DL_{CO} у наблюдаемых пациентов через 93 (89–103) дня составил 56 (45–70) %, что согласуется с данными *J. González et al.*, полученными через 3 мес. у пациентов ($n = 62$), перенесших COVID-19 критической степени ($DL_{CO} = 67,8 \pm 12,5\%$) [31]. По данным 6-месячного наблюдения ($n = 481$) *B. Safont et al.* отмечено снижение уровня $DL_{CO} < 80\%$ через 60 и 180 дней у 54,6 и 47 % пациентов соответственно [32]. Выводы, полученные по данным систематического обзора и публикаций о функциональных нарушениях в постковидном периоде, подтверждают полученные результаты о нарушениях DL_{CO} [25, 33].

Спустя 3–6 мес. от острых симптомов заболевания, на 2-м и 3-м этапах исследования, у 38,5 и 35,5 % обследованных отмечены среднетяжелые и тяжелые нарушения ДСЛ соответственно.

D.R. Aul et al. через 6 нед. после завершения стационарного лечения показано снижение уровня DL_{CO}

до 59 (52,7–67,8) % у 9,3 % из 123 пациентов с остаточными изменениями в легочной ткани после перенесенного COVID-19, расцененными как фиброз [34]. В то же время у пациентов без аналогичных изменений в легочной ткани продемонстрировано $DL_{CO} = 70,4$ (58,7–79,6) % [34]. Эти данные подтверждены *A. Fortini et al.* Так, показано, что клинически значимое восстановление ДСЛ (> 10 %) в течение 1 года наблюдения регистрируется у 65 % из 17 пациентов, перенесших COVID-19, в то время как при более тяжелых нарушениях отмечается слабая положительная динамика [35].

По мнению *P. Laveneziana et al.*, причинами, приводящими к снижению уровня DL_{CO} и общей емкости легких, являются следующие патоморфологические процессы, инициируемые SARS-CoV-2:

- микрососудистые нарушения с изменениями в интерстиции легочной ткани;
- альвеолярное повреждение, способствующее потере альвеолярных пространств;
- снижение альвеолярного объема (V_A) за счет изменения механических свойств легких и грудной клетки [36].

S. Wu et al. установлено, что отслойка альвеолярного эпителия от базальной мембраны в остром периоде COVID-19 приводит к нарушению альвеолярной архитектоники в виде неравномерного распределения альвеолярного эпителия, расширению межальвеолярных перегородок за счет отложения волокон коллагена, что способствует уменьшению альвеолярного пространства [37].

Известно, что развитие острого респираторного дистресс-синдрома, а также гипероксия, возникающая вследствие дополнительной респираторной поддержки у пациентов с COVID-19, являются неблагоприятными факторами риска развития необратимых изменений в легочной ткани в постковидном периоде [38, 39].

Кроме того, на 2-м и 3-м этапах отмечено снижение значения соотношения DL_{CO} / V_A у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме и с поражением легких в объеме 75 (62–75) % (на 2-м этапе). Коэффициент переноса (K_{CO}), с математической точки зрения выраженный как DL_{CO} / V_A , представляет собой константу скорости поглощения монооксида углерода из альвеолярного газа [36]. Его значение зависит в основном от толщины и площади альвеолярной капиллярной мембраны, объема циркулирующей крови в легочных капиллярах и вентилируемых альвеолах, а также уровня содержания гемоглобина в крови альвеолярных капилляров [39]. Уровень DL_{CO} определяется значениями V_A и K_{CO} [36]. *P. Laveneziana et al.* подчеркивается, что значение DL_{CO} отражает лишь общую оценку газообмена в легких, в то время как для оценки состояния альвеолокапиллярной мембраны требуются более усовершенствованные методы исследования [36].

Последствия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS в 2003 г., свидетельствуют о длительных функциональных нарушениях дыхательной системы у выживших боль-

ных [40]. По данным *J. C. Ngai et al.* установлено, что через 24 мес. от начала заболевания снижение уровня $DL_{CO} < 80$ % сохраняется у 43,6 % из 55 пациентов [40].

Учитывая отсутствие нормализации уровня DL_{CO} у наблюдаемых пациентов к окончанию исследования, можно предположить формирование необратимых патологических изменений в тканях легких, включающих как паренхиматозные нарушения, так и изменения микроциркуляции, в первую очередь у лиц, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, и при поражении легких в объеме 75 (62–75) %.

Заключение

Показано, что в течение 6 мес. наблюдения у незначительного числа пациентов сохраняются усталость, мышечная слабость и легкая одышка. В то же время через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала заболевания показатель $DL_{CO} < 80$ % установлен у 77 и 87 % пациентов соответственно, среди которых у 38,5 и 35,5 % пациентов, перенесших COVID-19 преимущественно тяжелой степени, определяются среднетяжелые и тяжелые нарушения ДСЛ ($DL_{CO} < 60$ %) на 93-й (89–103) и 180-й (135–196) дни соответственно. Таким образом, у пациентов с сохраняющимися выраженными нарушениями ДСЛ в течение 6 мес. после перенесенного заболевания требуются специально разработанные реабилитационные мероприятия, а также дальнейшее клинико-функциональное и рентгенологическое наблюдение.

Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic/Situation dashboard. 2021. Доступно на: <https://covid19.who.int/>
2. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
3. National institute for health and care excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188
4. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587.
5. Montani D., Savale L., Noel N. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210185. DOI: 10.1183/16000617.0185-2021.
6. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
7. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C. et al. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS. One*. 2020; 15 (10): e0239570. DOI: 10.1371/journal.pone.0239570.
8. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
9. The writing committee for the COMEBAC study group, Morin L., Savale L. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021; 325 (15): 1525–1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331.

10. Ghosn J., Piroth L., Epaulard O. et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (7): 1041.e1–1041.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.012.
11. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
12. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
13. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2022; 77: 103590. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103590.
14. Mahler D.A., Wells C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988; 93 (3): 580–586. DOI: 10.1378/chest.93.3.580.
15. Johnson M.J., Close L., Gillon S.C. et al. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (6): 1861–1864. DOI: 10.1183/13993003.02089-2015.
16. Omelyanovskiy V., Musina N., Ratushnyak S. et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual. Life Res.* 2021; 30 (7): 1997–2007. DOI: 10.1007/s11136-021-02804-6.
17. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
18. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
19. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
20. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/ajrccm.201908-1590ST.
21. Российское респираторное общество. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. (19.05.2020). Доступно на: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rosso_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf
22. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship Diamond Princess with coronavirus disease (COVID-19). *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2020; 2 (2): e200110. DOI: 10.1148/rct.2020200110.
23. Морозов С. П., Проценко Д. Н., Сметанина С. И. и др., ред. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ-2020-1. М.: Департамент здравоохранения города Москвы; 2020. Доступно на: <https://niioz.ru/upload/iblock/19e/19e3e-d390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
25. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. et al. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.* 2022; 71 (2): 164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.
26. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
27. Soares M.N., Eggebusch M., Naddaf E. et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute COVID-19 and post-acute sequelae of COVID-19. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13 (1): 11–22. DOI: 10.1002/jcsm.12896.
28. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
29. Poudel A.N., Zhu S., Cooper N. et al. Impact of COVID-19 on health-related quality of life of patients: a structured review. *PLoS. One*. 2021; 16 (10): e0259164. DOI: 10.1371/journal.pone.0259164.
30. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
31. González J., Benítez I.D., Carmona P. et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest*. 2021; 160 (1): 187–198. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.062.
32. Safont B., Tarraso J., Rodriguez-Borja E. et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 patients six months after hospital discharge. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (2): 142–149. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.08.014.
33. Лешенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662.
34. Aul D.R., Gates D.J., Draper D.A. et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2021; 188: 106602. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106602.
35. Fortini A., Rosso A., Cecchini P. et al. One-year evolution of DL_{CO} changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome. *Infection*. 2022; 50 (2): 513–517. DOI: 10.1007/s15010-022-01755-5.
36. Laveneziana P., Sesé L., Gille T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. *Breathe (Sheff.)*. 2021; 17 (3): 210065. DOI: 10.1183/20734735.0065-2021.
37. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
38. Michalski J.E., Kurche J.S., Schwartz D.A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl. Res.* 2022; 241: 13–24. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.09.001.
39. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (1): L12–16. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2020.
40. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.

Поступила: 10.06.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic/Situation dashboard. 2021. Доступно на: <https://covid19.who.int/>
2. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
3. National institute for health and care excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188
4. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587 (in Russian).

5. Montani D., Savale L., Noel N. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210185. DOI: 10.1183/16000617.0185-2021.
6. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
7. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C. et al. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS. One.* 2020; 15 (10): e0239570. DOI: 10.1371/journal.pone.0239570.
8. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
9. The writing committee for the COMEBAC study group, Morin L., Savale L. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021; 325 (15): 1525–1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331.
10. Ghosn J., Piroth L., Epaulard O. et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (7): 1041.e1–1041.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.012.
11. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
12. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
13. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2022; 77: 103590. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103590.
14. Mahler D.A., Wells C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988; 93 (3): 580–586. DOI: 10.1378/chest.93.3.580.
15. Johnson M.J., Close L., Gillon S.C. et al. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (6): 1861–1864. DOI: 10.1183/13993003.02089-2015.
16. Omelyanovskiy V., Musina N., Ratushnyak S. et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual. Life Res.* 2021; 30 (7): 1997–2007. DOI: 10.1007/s11136-021-02804-6.
17. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
18. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
19. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
20. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
21. Russian Respiratory Society. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic]. Version 1.1. (May 19, 2020). Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf (in Russian).
22. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship Diamond Princess with coronavirus disease (COVID-19). *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020; 2 (2): e200110. DOI: 10.1148/ryct.2020200110.
23. Morozov S. P., Protzenko D. N., Smetanina S. et al., eds. [Radiodiagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint No ЦД2020-I. Moscow: Department of Health of the City of Moscow; 2020. Available at: <https://nioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740ea8ffe5f853f-3d7e032.pdf> (in Russian).
24. Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 15 (February 22, 2022)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (in Russian).
25. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. et al. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.* 2022; 71 (2): 164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.
26. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
27. Soares M.N. Eggelbusch M., Naddaf E. et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute COVID-19 and post-acute sequelae of COVID-19. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13 (1): 11–22. DOI: 10.1002/jcsm.12896.
28. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
29. Poudel A.N., Zhu S., Cooper N. et al. Impact of COVID-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLoS. One.* 2021; 16 (10): e0259164. DOI: 10.1371/journal.pone.0259164.
30. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
31. González J., Benítez I.D., Carmona P. et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest.* 2021; 160 (1): 187–198. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.062.
32. Safont B., Tarraso J., Rodriguez-Borja E. et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 patients six months after hospital discharge. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (2): 142–149. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.08.014.
33. Leshchenko I.V., Glushkova T.V. [Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662 (in Russian).
34. Aul D.R., Gates D.J., Draper D.A. et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2021; 188: 106602. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106602.
35. Fortini A., Rosso A., Cecchini P. et al. One-year evolution of DL_{CO} changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome. *Infection.* 2022; 50 (2): 513–517. DOI: 10.1007/s15010-022-01755-5.
36. Laveneziana P., Sesé L., Gille T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. *Breathe (Sheff.)*. 2021; 17 (3): 210065. DOI: 10.1183/20734735.0065-2021.
37. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
38. Michalski J.E., Kurche J.S., Schwartz D.A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl. Res.* 2022; 241: 13–24. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.09.001.
39. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (1): L12–16. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2020.
40. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.

Received: June 10, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research Center

for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Глушкова Татьяна Валерьевна — врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

Tatyana V. Glushkova, Pulmonologist, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

Участие авторов

Лещенко И.В. — научное руководство, написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (50 %)

Глушкова Т.В. — обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (50 %)

Authors Contribution

Leshchenko I.V. — scientific guidance, writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval of the manuscript for publication (50%)

Glushkova T.V. — review of material on the topic of the article, collection of material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (50%)

Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»
Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»
Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество»

А.Г.Чучалин¹, С.Н.Авдеев^{2,3}, З.Р.Айсанов¹, О.П.Баранова⁴, С.Е.Борисов⁵, Н.А.Генне², А.А.Визель⁶, И.Ю.Визель⁶ ✉, А.А.Зайцев⁷, Н.Ю.Кравченко⁸, М.М.Илькович⁴, О.В.Ловачева⁹, А.Б.Малахов², А.Г.Малаявин¹⁰, Д.В.Петров¹¹, В.В.Романов¹², И.В.Сивокозов¹², М.В.Самсонова^{3,13}, И.П.Соловьева², И.Э.Степанян¹², С.А.Терпигорев¹⁴, И.Е.Тюрин¹⁵, Л.Я.Французевич^{1,16}, А.Л.Черняев^{1,3,17}, Е.И.Шмелев¹², Н.М.Шмелева¹²

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»: 107076, Россия, Москва, ул. Стромьинка, 10
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»: 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, 12
- ¹² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2
- ¹³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- ¹⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2
- ¹⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1
- ¹⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские горы, 1
- ¹⁷ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3

Резюме

Саркоидоз является полиорганным гранулематозом неизвестной природы. При помощи современных методов диагностики это заболевание возможно выявить на ранних стадиях. Для установления диагноза на основании сопоставления лучевых, клинических, морфологических и функциональных данных при отсутствии специфических маркеров требуется комплексный подход. Варианты течения саркоидоза без поражения органов дыхания представляют значительные трудности. Во избежание раннего назначения гормонов и цитостатических препаратов и, наоборот, в целях своевременного реагирования на прогрессирование и угрожающие состояния крайне актуаль-

но понимание времени и средств начала лечения саркоидоза. **Методы.** Клинические рекомендации созданы на основании анализа данных последних исследований саркоидоза, опубликованных на русском и английском языках. Каждый тезис-рекомендация по проведению диагностических и лечебных мероприятий оценивается по шкалам оценки уровня достоверности доказательств (1–5) и убедительности рекомендаций (по категориям А, В, С). Клинические рекомендации содержат также комментарии и разъяснения к указанным тезисам-рекомендациям, алгоритмы по диагностике, тактике терапии, справочные материалы по использованию рекомендуемых препаратов. Целевой аудиторией данных клинических рекомендаций являются терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, фтизиатры, ревматологи, дерматологи, специалисты лучевой диагностики, иммунологи, клинические фармакологи. **Заключение.** По данным представленных клинических рекомендаций освещаются современные сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике и тактике ведения пациентов с саркоидозом. Одобрены решением Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (2022).

Ключевые слова: саркоидоз, диагностика, клинические проявления, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.

© Чучалин А.Г. и соавт., 2022

Для цитирования: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигоров С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833

Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment

Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”

All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”

All-Russian Public Organization “Pediatric Respiratory Society”

*Alexander G. Chuchalin*¹, *Sergey N. Avdeev*^{2,3}, *Zaurbek R. Aisanov*¹, *Olga P. Baranova*⁴, *Sergey E. Borisov*⁵, *Natal'ya A. Geppe*², *Aleksandr A. Vizel*⁶, *Irina Yu. Vizel*⁶ ✉, *Andrey A. Zaicev*⁷, *Natalya Y. Kravchenko*⁸, *Mikhail M. Ilkovich*⁴, *Ol'ga V. Lovacheva*⁹, *Aleksandr B. Malakhov*², *Andrey G. Malyavin*¹⁰, *Dmitriy V. Petrov*¹¹, *Vladimir V. Romanov*¹², *Ilya V. Sivokozov*¹², *Mariya V. Samsonova*^{3,13}, *Irina P. Solovieva*², *Igor' E. Stepanyan*¹², *Stanislav A. Terpigorev*¹⁴, *Igor E. Tyurin*¹⁵, *Layne Ya. Frantsuzevich*^{1,16}, *Andrey L. Chernyaev*^{1,3,17}, *Evgeniy I. Shmelev*¹², *Natalia M. Shmeleva*¹²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

⁵ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “Moscow City Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis, Moscow City Department of Healthcare: ul. Stromynka 10, Moscow, 107076, Russia

⁶ Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

⁷ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospi'tal'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

⁸ State Budgetary Institution “Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow City Department of Healthcare”: ul. Sharikopodshipnikovskaya 9, Moscow, 115088, Russia

⁹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia

¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

¹¹ Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

¹² Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

¹³ State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

¹⁴ M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

¹⁵ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

¹⁶ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia

¹⁷ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

Abstract

Sarcoidosis is a multi-organ granulomatosis of unknown origin. Modern diagnostic methods allow detecting this disease at an early stage. The absence of specific markers requires a comprehensive approach to diagnosis based on comparison of radiation, clinical, morphological and functional data. The course of sarcoidosis without damage to the respiratory system presents significant difficulties. It is extremely important to understand the time and means of starting Sarcoidosis's treatment to avoid the early initiation of hormones and cytostatics and, on the other hand, to timely respond to progression and threatening conditions. **Methods.** Clinical recommendations are based on the analysis of Russian and English publications of the latest sarcoidosis research. The target audience of these clinical guidelines are therapists, general practitioners, pulmonologists, TB doctors, rheumatologists, dermatologists, radiation diagnosticians, immunologists, and clinical pharmacologists. Each thesis-recommendation for diagnosis and treatment is evaluated on an 1 to 5 scale of levels of evidence and an A, B, C scale of the grades of recommendations. The clinical guidelines also contain comments and explanations for the theses-recommendations, diagnostic algorithms, treatment strategies, reference materials on the use of recommended drugs. **Conclusion.** Current information on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and management strategies for patients with sarcoidosis are covered in the presented clinical guidelines. Approved by the decision of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (2022).

Key words: sarcoidosis, diagnosis, clinical manifestations, treatment.

Conflict of interests. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. All members of the Working Group confirmed the lack of financial support, which should be reported.

© Chuchalin A.G. et al., 2022

For citation: Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Zaicev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovieva I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Tyurin I.E., Frantsuzovich L.Ya., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 806–833 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833

Термины и определения

Гранулема — очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка.

Гранулема саркоидная (*granuloma sarcoideum*) — возникающая в лимфатических узлах (ЛУ) и внутренних органах при саркоидозе; состоит из эпителиоидных клеток, лимфоцитов, гигантских многоядерных клеток Пирогова—Лангханса и инородных тел.

Синдром Лефгрена — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся внутригрудной лимфаденопатией, узловатой эритемой, суставным синдромом и лихорадкой.

Синдром Хеерфордта—Вальденстрема — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой и в ряде случаев сопровождается параличом лицевого нерва (паралич Белла).

Саркоидная реакция — образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранул саркоидного типа в ответ на экзогенные факторы различного происхождения (например, импланты, татуировки) при применении интерферонов (IFN), а также перифокально (при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях). Отличается от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражения других органов и систем.

Легочная артериальная гипертензия — клинический синдром, характеризуемый повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся обра-

зованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1, 2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Факторы риска и потенциальные этиологические факторы. Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействие факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм [2]. По результатам исследования геномных ассоциаций выявлены наследственные факторы, оказывающие влияние на вероятность развития саркоидоза и многообразие его клинических проявлений. Генами-кандидатами однонуклеотидного полиморфизма *восприимчивости к саркоидозу* в генах, связанных с иммунным ответом, считаются HLA I и II класса, интерлейкины (IL)-1A, IL-12B, IL-18, BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, интерферон (IFN)- γ , XAF1, SLC11A2 или фактор некроза опухоли- α (TNF- α).

Повышенный риск развития саркоидоза связан с однонуклеотидным полиморфизмом в генах с разными функциями (*ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA* и *ZNF415*).

С клиническими проявлениями саркоидоза связаны аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A и таким фенотипом, как синдром Лефгрена, мутации в генах рецепторов CC10, MMP9, FCGR3A, Fas — с тяжестью течения саркоидоза, а однонуклеотидный полиморфизм в гене *NOD2* — с развитием саркоидоза в детском возрасте [3]. Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза [4].

К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относится присутствие ряда бак-

терий — микобактерий туберкулеза с измененными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулеза [5], пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*) [6], возбудителя болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*) [7]. По данным системного обзора литературы и метаанализа подтверждена потенциальная роль именно этих возбудителей как триггеров саркоидоза, тогда как данные о роли микоплазм, риккетсий и вирусов оказались неубедительными [8].

Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение IFN и индукторов интерферонотенеза. IFN являются иммуномодуляторами, используемыми при различных заболеваниях, включая инфекцию вирусом гепатита С, рассеянный склероз и опухолевые заболевания [9], а в России — для лечения простудных и вирусных заболеваний [10].

По данным многочисленных наблюдений показано, что возникновению саркоидоза предшествовали стрессовые события (смерть близкого, развод, проблемы на работе и др.).

1.2.1. Патогенез

Образование эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранул. В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Из врожденной иммунной системы важную роль в патогенезе саркоидоза играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты, Т-хелперы-1 (Th1), Th17, Т-регуляторные (Treg) клетки и В-клетки адаптивной иммунной системы. Саркоидоз является полигенным многофакторным заболеванием, при котором различные гены изменяют иммунные реакции на специфические антигенные стимулы [11]. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Treg. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия IFN- γ в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как IL-2, IL-12 и TNF- α . Типичная для саркоидоза клональная амплификация CD4 Т-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Т-клеточный альвеолит CD4 служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген / триггер исчез [12]. Снижение активности саркоидоза обычно сочетается с редукцией выраженности альвеолита. В типичных случаях формируются компактные неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы, которые стерильны и в легких располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока [13]. Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются при моделировании саркоидоза на животных [14]. В патогенезе

иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционных факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. В цепи этих событий определенную роль может играть оксидативный стресс [15]. Роль оксидативного стресса показана также и при кардиосаркоидозе [16]. Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулемы могут вырабатывать 1,25-(ОН) $_2$ -D $_3$ (кальцитриол), что приводит к гиперкальциемии (2–10 % пациентов) или гиперкальциурии (6–30 % пациентов) и, как следствие, — мочекаменной болезни и почечной недостаточности [2, 17].

1.2.2. Нарушение функции органов и систем

Механизмы патогенеза нарушений функции легких при саркоидозе различны. Бронхообструктивный синдром и повышение сопротивления может быть следствием утолщения стенок бронхов и бронхиол либо их сдавления увеличенными ЛУ [18, 19]. Рестриктивные изменения при саркоидозе связаны с формированием легочного фиброза и «сотового легкого». Достоверная связь установлена между значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом) [19, 20]. Локализация гранул в миокарде, реже — в пери-, эпи-, эндокарде, межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах приводит к нарушению ритма, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти [1]. При локализации гранул в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге наблюдаются неврологические нарушения широкого спектра — от незначительных до выраженных, которые приводят к инвалидизации пациента [21].

Легочная гипертензия (ЛГ). Патогенез ЛГ при саркоидозе связан с гранулематозной инфильтрацией легочных сосудов, в т. ч. капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным веществам и компрессии легочной артерии увеличенными ЛУ средостения. В терминальной стадии саркоидоза ЛГ связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях [22].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз встречается во всем мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве (2012) соотношение мужчин и женщин составило 1 : 2,8 (средний возраст мужчин — 42 года; женщин — 53 года). Распространенность саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями 8,2–1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространенности составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского

населения [23]. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространенность саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге изменялись от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения соответственно. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66 %). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0 % пациентов [24]. В Омске в 2003–2011 гг. наблюдались пациенты с саркоидозом ($n = 295$), все диагнозы у которых были верифицированы, распространенность составила 24,6 на 100 тыс. населения, соотношение женщин и мужчин составляло 1,95. При этом заболевание I стадии по данным рентгенографии диагностировано у 10,6 % пациентов, II – у 75,3 %, III – у 9,3 %, IV – у 4,8 %. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) отмечен в 11 (3,73 %) случаях [25]. В Республике Татарстан (2014) распространенность саркоидоза составляла 51,35 на 100 тыс., а заболеваемость – 2,72 на 100 тыс. Женщины составили 71,1 %, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала рентгенологическая стадия I, а синдром Лефгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2 % [26]. Заболеваемость саркоидозом призывников составила 1,1‰, а военнослужащих по контракту – 3,5‰. При этом в структуре заболевших преобладали контрактники – 81,4 % [27]. В США (2013) заболеваемость и распространенность саркоидоза была значительно выше среди представителей негроидной расы (17,8 и 141,4 на 100 тыс. соответственно), чем среди европеоидов (8,1 и 49,8 на 100 тыс. соответственно), испанцев (4,3 и 21,7 на 100 тыс. соответственно) или лиц азиатского происхождения (3,2 и 18,9 на 100 тыс. соответственно). У женщин вероятность саркоидоза была в 2 раза в выше при самой высокой распространенности саркоидоза среди женщин негроидной расы (178,5 на 100 тыс. населения). В целом ежегодные расходы здравоохранения на саркоидоз были невысокими, медиана – 18 663 доллар США в год. Однако самые высокие ежегодные расходы (на 5 % пациентов) составили 93 201 доллар США в год [28]. Распространенность саркоидоза высока в скандинавских странах – до 64 на 100 тыс. населения, в Швеции – 20 на 100 тыс. По данным мультицентрового исследования (1992–1994), в Бельгии и фламандских странах распространенность саркоидоза составляет 27 % среди всех интерстициальных заболеваний органов дыхания [29]. В Японии заболеваемость саркоидозом невысока – 1,01 на 100 тыс. населения (0,73 – для мужчин и 1,28 – для женщин). У мужчин пик заболеваемости отмечается в возрасте 20–34 лет, у женщин второй пик заболеваемости наблюдается в возрасте 50–60 лет – выше, чем среди молодых. В отличие от других стран, выявлена более высокая распространенность саркоидоза сердца – 23 % [30].

У детей саркоидоз встречается значительно реже. Так, в Дании заболеваемость составляла 0,22–0,27 на 100 тыс. детской популяции [31].

Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5 (4,6–16,1) % с наибольшей частотой среди

французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [32]. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составила 3,1 % [33].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D50–D89 Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

D86: Саркоидоз.
 D86.0: Саркоидоз легких.
 D86.1: Саркоидоз лимфатических узлов.
 D86.2: Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.
 D86.3: Саркоидоз кожи.
 D86.8: Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций.

- Иридоциклит при саркоидозе + (H22.1*).
- Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе + (G53.2*).

Саркоидозные:

- атртропатия + (M14.8*);
- миокардит + (I41.8*);
- миозит + (M63.3*).

D86.9: Саркоидоз неуточненный.

В представленном проекте Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-го пересмотра (МКБ-11) саркоидоз относится к классу «Нарушения иммунной системы / Определенные нарушения, связанные с иммунной системой»:

4B20.0: Саркоидоз легких.
 4B20.1: Саркоидоз лимфатических узлов.
 4B20.2: Саркоидоз пищеварительной системы.
 4B20.3: Нейросаркоидоз.
 4B20.4: Окулярный саркоидоз.
 4B20.5: Кожный саркоидоз.
 4B20.Y: Другой уточненный саркоидоз.
 4B20.Z: Саркоидоз неуточненный.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация, рентгенологическая картина при разных стадиях заболевания или состояния, а также частота встречаемости приведены в табл. 1.

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

1. По локализации:

- классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений;
- с преобладанием внелегочных поражений;
- генерализованный.

2. По особенностям течения:

- с острым началом (синдромы Лефгрена, Хеерфорда–Вальденстрема и др.);
- с изначально хроническим течением;

Таблица 1
Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследованияTable 1
Classification of intrathoracic sarcoidosis based on imaging data

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости, %
0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки	5
I	Увеличение ВГЛУ; паренхима легких не изменена	45
II	Увеличение ВГЛУ; патологические изменения паренхимы легких	30
III	Патология легочной паренхимы без увеличения ВГЛУ	15
IV	Выраженный фиброз легких как ведущий рентгенологический синдром	5

Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

- рецидив;
- саркоидоз у детей в возрасте моложе 5 лет;
- саркоидоз, рефрактерный к лечению системными глюкокортикостероидами (сГКС).

Обострение – это реактивация процесса в течение 1 года после окончания основного курса лечения, завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса.

Рецидив – это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса [1].

Диагноз устанавливается следующим образом:

1. Локализация (перечисляются органы и системы, поражение которых диагностировано в процессе обследования). При легочной локализации указывается лучевая стадия (0–IV).

2. Активность:

- 0-я степень (неактивный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;
- 1-я степень (активный) – наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны синдром Лефгрена или синдром Хеерфорда–Вальденстрема.

3. Течение (стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив).

4. Осложнения (функциональная недостаточность (указывается пораженный орган) и / или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т. п.)) [34].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения – острого или хронического. Наиболее выражены и динамичны жалобы пациентов с *синдромом Лефгрена* (лихорадка, узловатая эритема, артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя лимфаденопатия корней легких) и увеопаротидной лихорадкой – *синдромом Хеерфорда–Вальденстрема* (увеличение околоушных слюнных желез, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)).

Слабость, утомляемость. Частота составляет 30–80 % в зависимости от возраста, пола, расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов [1, 2, 35]. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки усталости (см. Приложение Г2 *Fatigue Assessment Scale – FAS*).

Одышка может быть легочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она инспираторная и является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности легких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DL_{CO}). Объективная оценка степени выраженности одышки проводится с помощью шкалы выраженности одышки (см. Приложение Г1 *modified Medical Research Council – mMRC*).

Боль и дискомфорт в грудной клетке не всегда четко объясняются характером и объемом изменений, выявляемых даже по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР). Отмечены дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вдохнуть полной грудью». Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

Кашель при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных ЛУ (ВГЛУ), что сопровождается повышенным давлением на бронхиальную стенку, либо раздражением саркоидными гранулами нервных окончаний в стенках дыхательных путей. На поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в легких и относительно редко – следствием поражения плевры.

Лихорадка характерна для острого течения синдрома Лефгрена или синдрома Хеерфорда–Вальденстрема, но возможен и длительный субфебрилитет. Частота лихорадки при саркоидозе составляет 20–60 %.

Суставной синдром выражен при синдроме Лефгрена, но может быть самостоятельным синдромом. Проявляется отеком и болевым синдромом в голеностопных суставах, пальцах рук и ног, реже – в других суставах, в т. ч. позвоночнике. Различается острый суставной синдром, который может проходить без последствий, и (реже) – хронический, приводящий к деформации суставов.

Снижение остроты зрения и / или затуманивание зрения могут быть важными признаками саркоидозного увеита, который требует обязательного офтальмологического обследования и активного лечения.

Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца. При этом требуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) и холтеровский мониторинг, а также имидж-диагностика для поиска гранул (ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ)).

Неврологические жалобы разнообразны. Патогномичным для саркоидоза считается паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, нередко быстро и спонтанно регрессирующий. Покальвание в конечностях возникает при нейропатии мелких волокон. Церебральные нарушения проявляются в далеко зашедших стадиях саркоидоза. Возникают чувство тяжести в затылочной области, снижение памяти на текущие события, когнитивные расстройства, нарастающие со временем головные боли, менингеальные симптомы без повышения температуры тела, умеренные парезы конечностей. При саркоидозе с объемным поражением головного мозга развиваются эпилептиформные припадки, изменения психики [1, 2, 36].

1.6.1. Клинические проявления саркоидоза внелегочной локализации

Поражения кожи при саркоидозе встречаются с частотой 10–56 % (в России — 10–15 %).

Узловатая эритема (*erythema nodosum*) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. В дерме наблюдается периваскулярная гистиоцитарная инфильтрация, признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и инфильтрованы воспалительными клетками, которые распространяются до перисептальных участков жировых долек. Утолщение перегородок обусловлено отеком, кровоизлияниями и нейтрофильной инфильтрацией. Гистопатологическим маркером узловой эритемы является наличие т. н. радиальных гранул Мишера (*Miescher*) — разновидности липоидного некробиоза — которые состоят из хорошо определяемых узловых скоплений мелких гистиоцитов, расположенных радиально вокруг центральной расщелины. *Саркоидных гранул узловатая эритема не содержит, биопсия ее элементов не имеет диагностического значения.*

Саркоидоз кожи встречается с частотой 10–30 %. Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio* (ознобленная волчанка), рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т. п.). Этой локализации саркоидоза следует уделять особое внимание (как и поражению периферических ЛУ), поскольку в этом случае биопсия позволяет избежать более травматичных процедур. *Lupus pernio* проявляется индуративными бляшками

с изменением цвета на носу, щеках, губах и ушах, часто сосуществует одновременно с кистами костей и легочным фиброзом. Другие кожные изменения при саркоидозе включают в себя ангиолюпоид Брока–Потрие; подкожные саркоиды Дарье–Русси, пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, мелкоузелковую и крупноузловатую формы, редко — псориазоподобные и язвенные формы, ихтиоз, алопецию, гипер- и гипопигментированные пятна, поражение ногтей. Как правило, хронические саркоидные изменения кожи не сопровождаются болью или зудом, не изъязвляются.

Различаются следующие формы саркоидоза кожи:

- клинически типичные (кожный саркоид Бека);
- аннулярные, индуративные бляшки (*granuloma annulare*).

Гистологическая картина саркоидоза кожи характеризуется наличием четко очерченных эпителиоидноклеточных гранул, без воспалительной реакции вокруг и казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса и типа инородных тел; неизменным или атрофичным эпидермисом. Эти признаки используются при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулезной волчанки.

Ознобленная волчанка (*lupus pernio*) — хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щек, ушных раковин и пальцев, реже — лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьезные косметические дефекты. Часто является одной из составляющих хронического саркоидоза с поражением легких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям. Пораженные участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще в зимнее время [1, 37, 38].

Поражение органа зрения при саркоидозе относится к наиболее опасным; при этом требуются внимание врачей и лечение, поскольку оно может привести к значительному снижению и потере зрения. Встречается при саркоидозе примерно в 5–25 % случаев, из них 70–75 % приходится на передний увеит, 25–30 % — на задний увеит, реже — поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Увеит является составляющей синдрома Хеерфорда–Валденстрема. Поражение саркоидозом зрительного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения сГКС. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита без поражения легких [1, 39].

Саркоидоз периферических ЛУ, доступных пальпации, встречается в 10–25 % случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные ЛУ, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотнотканной консистенции, не размягчаются и не образуют свищей. При гистологическом исследовании удаленного ЛУ и обнаружении в нем эпителиоидноклеточных гранул требуется сопоставление с клинической картиной и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции [36, 40].

Поражение селезенки при саркоидозе (10–40 %) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1–5 % случаев) – увеличение селезенки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и / или тромбоцитов). Спленомегалия выявляется при УЗИ, МРТ- и КТВР-исследованиях, при этом проводится дифференциальная диагностика с неопластическими и инфекционными заболеваниями. В селезенке могут быть также очаги или фокусы. Поражение селезенки может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Высокоинформативна игольная биопсия селезенки под контролем КТ или УЗИ, но процедура может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. Умеренная спленомегалия не отягощает течения саркоидоза, тогда как массивная является угрожающим состоянием; при выраженных системных проявлениях проводится спленэктомия [1, 2, 41].

Саркоидоз кроветворной системы встречается редко, подтверждается наличием эпителиоидноклеточных гранулем в костном мозге. Одним из проявлений неказеифицирующихся гранулем костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией и цитопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляется при полиорганном саркоидозе [1].

Поражение почек при саркоидозе встречается у 5–30 % пациентов – от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранулем и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулемы в почках чаще локализуются в корковом слое. Причиной нефропатии при саркоидозе бывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10 % пациентов с саркоидозом [1, 42].

Поражение опорно-двигательного аппарата при саркоидозе встречается часто в виде суставного синдрома, тогда как изолированные поражения костей и мышц – значительно реже.

Поражение суставов (голеностопные, коленные, локтевые суставы) при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лефгрена и достигает 88 % при остром течении саркоидоза. Наряду с артритом при саркоидозе описаны периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии.

Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. Дифференциальная диагностика проводится с ревматоидным артритом.

Саркоидоз костей (1–39 %) чаще проявляется бессимптомным кистозидным остеоитом малых костей рук

и ног. Литические поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. Только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии эпителиоидноклеточного гранулематоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического саркоидоза. Сцинтиграфическая картина сходна с таковой при множественных метастазах в кости при злокачественных опухолях.

Поражение костей черепа встречается редко и проявляется кистоподобными образованиями нижней челюсти, крайне редко – костей свода черепа.

Поражения позвоночника проявляются болью в спине, литическими и деструктивными изменениями позвонков, имеют сходство с анкилозирующим спондилитом.

Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулематозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждается при биопсии мышц [1, 43].

Саркоидоз оториноларингологических органов и ротовой полости составляет < 1 % случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. **Синоназальный саркоидоз** проявляется неспецифическими симптомами – заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Эндоскопически выявляется картина хронического риносинусита с узлами на перегородке и / или в носовых раковинах, с образованием корок, могут обнаруживаться мелкие саркоидозные узелки, чаще – на носовой перегородке и верхней носовой раковине. При диагностике требуется гистологическая верификация.

Саркоидоз миндалин может проявляться бессимптомно протекающим одно- или двусторонним увеличением небных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулемы.

Саркоидоз гортани приводит к дисфонии, дисфагии, кашлю. Обнаруживаются отек и эритема слизистой, узелки и узлы. Диагноз подтверждается биопсией. Саркоидоз гортани может приводить к угрожающей для жизни обструкции дыхательных путей.

Саркоидоз уха относится к особо редким локализациям заболевания и обычно сочетается с другими локализациями заболевания. Проявляется снижением слуха, звоном в ушах, глухотой, вестибулярными расстройствами. Саркоидоз может вызывать сенсорно-невральную потерю слуха разной степени тяжести. Отмечены случаи с поражением среднего уха и кондуктивной тугоухостью.

Саркоидоз полости рта и языка встречается нечасто и проявляется опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, десен. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ как единственного проявления заболевания [1, 44].

Саркоидоз сердца (кардиосаркоидоз) (2–18 %) является одним из жизнеугрожающих проявлений саркоидоза, он характеризуется определенной авто-

номностью, не совпадая с фазами процесса в легких и ВГЛУ. По клиническим проявлениям выделяются 3 основных синдрома:

- болевой (кардиалгический);
- аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости);
- синдром недостаточности кровообращения.

Различаются фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1–2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты течения кардиосаркоидоза. Диагноз кардиосаркоидоз должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности – биопсии.

Лабораторных маркеров, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует.

Частота выявления ЭКГ-патологии достоверно зависит от характера гранулематозного поражения сердца и развития постсаркоидозного склероза: 42 % – при микроскопическом типе и 77 % – при обширной гранулематозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводится *сцинтиграфия миокарда* с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтилпентаацетатом гадолиния, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [1, 45, 46].

Нейросаркоидоз встречается в 5–10 % случаев. Выделяются следующие клинические проявления нейросаркоидоза:

- поражение черепных нервов;
- поражение оболочек головного мозга;
- нарушения функции гипоталамуса;
- поражения ткани головного мозга;
- поражения ткани спинного мозга;
- судорожный синдром;
- периферическая нейропатия;
- миопатия.

В гранулематозный процесс при саркоидозе вовлекаются любые отделы центральной и периферической нервной системы в отдельности или в различном сочетании. Характерны жалобы на хронические головные боли тупого, значительно реже – острого, иногда мигренозного характера; умеренное, редко – интенсивное головокружение, как правило, в вертикальном положении тела; покачивание при ходьбе; постоянную дневную сонливость; нарушения функции анализаторов (вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного), описаны эпиплептические припадки. Саркоидоз гипофиза может проявляться нарушениями его функции и импотенцией. В диагностике ведущее значение имеют КТВР и МРТ-исследования. Нейропатия мелких волокон наряду с неспецифической симптоматикой подтверждается количественным тестом на температурную чувствительность [1, 47, 48]. При исключении всех других причин поражения нервной системы выделяются следующие типы нейросаркоидоза:

- возможный (клиническая картина и результаты обследования нервной системы предполагают ней-

росаркоидоз, но нет гистологического подтверждения);

- вероятный (когда при соответствующих нейросаркоидозу проявлениях и результатах обследования имеется гистологическое подтверждение системного саркоидоза);
- определенный (при наличии соответствующих нейросаркоидозу клинических симптомов и результатов исследования, включая морфологическую картину поражения нервной системы саркоидозом) [49].

Саркоидоз органов эндокринной системы считается редким явлением, но все же может встречаться в рутинной практике.

Саркоидоз мочеполовых органов у женщин крайне редок. Саркоидоз мочевыводящих путей проявляется снижением силы струи мочи. Саркоидоз наружных половых органов является очень редким состоянием, проявляется узелковыми изменениями вульвы и кожи перианальной области. Саркоидоз матки наиболее опасно проявляется кровотечением в постменопаузе. Диагноз устанавливается случайно после гистологического исследования материала, полученного при кюретаже или удалении матки. Поражение фаллопиевых труб при саркоидозе встречался крайне редко у женщин с полиорганым поражением [1].

Саркоидоз молочной железы выявляется при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Диагностируется при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифицирующихся гранулем. Необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом [1].

Саркоидоз и беременность. Саркоидоз нельзя рассматривать как состояние, при котором часто и серьезно нарушается детородная функция женщины. В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу. Основными проблемами являются тератогенность проводимой терапии и степень недостаточности органов и систем женщины.

Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин крайне редок.

Саркоидоз семенника и придатков схож или может сочетаться с онкопатологией той же локализации, гранулематозная реакция может сопровождать опухоль процесс, не являясь признаком саркоидоза.

Саркоидоз предстательной железы не имеет специфических признаков и создает трудности в дифференциальной диагностике с раком предстательной железы, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем простатического специфического антигена [1, 50].

1.6.2. Поражение органов системы пищеварения

Саркоидоз слюнных желез (6 %) проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желез, встречается в составе синдрома Херфордта–Валь-

денстрема. Следует дифференцировать с изменениями при хроническом сиалоадените, туберкулезе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена.

Саркоидоз пищевода — крайне редкая локализация. Развиваются тракционные дивертикулы при гранулематозном воспалении ЛУ средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода.

Саркоидоз желудка протекает как гранулематозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. Показана гистологическая верификация.

Саркоидоз кишечника — как тонкого, так и толстого — представлен в литературе описаниями отдельных случаев, подтвержденных гистологическими исследованиями биоптатов. Может сочетаться с ограниченной и массивной абдоминальной лимфаденопатией.

Саркоидоз печени относится к частой (66–80 % случаев) локализации болезни, часто протекающей бессимптомно. По данным рентгеновской КТ органов брюшной полости выявляются множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезенке. Саркоидоз печени только в 1 % случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии.

Поджелудочная железа поражается редко, изменения могут напоминать рак. У $2/3$ пациентов с саркоидозом поджелудочной железы отмечается боль в животе. Одним из первых признаков может быть хронически повышенный уровень липазы. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет [1, 51].

1.6.3. Саркоидоз у детей и подростков

У детей и подростков старше 4 лет в большинстве случаев проявления саркоидоза не отличаются от таковых у взрослых, с преобладанием внутригрудных изменений, чаще это подростки 13 лет и старше. Выделяется т. н. саркоидоз с ранним началом заболевания (у детей в возрасте 4 лет и моложе, у которых внутригрудные поражения крайне редки), доминирует триада «артрит — увеит — поражения кожи» [52]. Это разделение является ключевым в диагностике и дифференциальной диагностике саркоидоза двух возрастных групп [53].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза. Диагноз саркоидоз устанавливается в следующих случаях:

- на основании жалоб и анамнестических данных пациента;
- по результатам функциональных методов обследования;
- при исключении других заболеваний;
- по данным биопсии [1].

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы зависят от варианта течения болезни и локализации процесса. Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

2.2. Физикальное обследование

При осмотре обращается внимание на изменения кожи, особенно в области старых рубцов и татуировок. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические ЛУ (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже — локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье–Русси (иногда — довольно болезненные). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно у 20 % пациентов с саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезенки. Явные клинические признаки дыхательной (ДН) и легочно-сердечной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии [1, 36].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Общий (клинический) анализ крови рекомендуется проводить всем пациентам с саркоидозом. При острых вариантах течения саркоидоза выявляется повышение скорости оседания эритроцитов, волнообразные изменения или умеренное повышение которой наблюдаются в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения сГКС. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение показателя соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (индекс Кребса).

Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезенки и костного мозга, требуется дифференциальная диагностика с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [1].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5).

Оценка функции почек рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 6 мес., включает в себя общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня креатинина в крови, мочевины в крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по формулам [1].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется проводить исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови детям и взрослым при первичной диагностике и в динамике с целью оценки активности заболевания.

Норма для активности АПФ в возрасте 6–18 лет – 29–112 ед., в возрасте старше 18 лет – 20–70 ед. При первичной диагностике саркоидоза клинически значимым оказывается увеличение активности сывороточного АПФ > 150 % верхней границы нормы. Высокую активность АПФ в сыворотке крови следует трактовать как маркер активности саркоидоза, но не в качестве значимого дифференциально-диагностического критерия. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используется [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с острым саркоидозом для оценки активности заболевания.

С-реактивный белок – белок острой фазы воспаления малорепрезентативен как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза (в норме < 5 мг / л). Умеренное повышение характерно для синдрома Лефгрена и других вариантов острого течения саркоидоза. **Рекомендуется** при остром течении саркоидоза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется исследование уровней общего и ионизированного кальция в крови и оценка уровня кальция в моче при выявлении и динамическом наблюдении. Гиперкальциемия (5 %) при саркоидозе рассматривается как проявление активного саркоидоза. Гиперкальциурия (25 %) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Исследование уровней иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в крови. IgA, -M, -G – особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Определение **рекомендуется** при первичном обследовании для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулем [54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном рекомендована всем пациентам как обязательная при первичной диагностике саркоидоза с целью уточнения диагноза.

Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (проба Манту) при активном саркоидозе отрицательна по меньшей мере у 80–85 % пациентов, не получавших сГКС. При лечении сГКС у пациентов с саркоидозом, ранее инфицированных туберкулезом, проба может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула \geq 5 мм) в случае предполагаемого саркоидоза требует очень тщательной диффе-

ренциальной диагностики и исключения туберкулеза. Значимость внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев ее результат бывает отрицательным [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Исследование уровня IFN- γ на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (квантифероновый тест) **рекомендуется** детям и взрослым как альтернатива кожным тестам с туберкулином и при саркоидозе дают, как правило, отрицательный результат [56–58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Методы визуализации. *Флюорография легких и прицельная рентгенография органов грудной клетки* **рекомендуется** всем пациентам с целью первичной диагностики внутригрудного саркоидоза, динамического наблюдения и оценки эффективности лечения.

Над рентгенограмме пациента с внутригрудным саркоидозом обнаруживаются более или менее симметричное увеличение ЛУ корней легких и средостения и / или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием пациента и распространенностью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина – одностороннее увеличение ВГЛУ или ЛУ верхнего средостения, односторонняя диссеминация, фокусы, инфильтраты, полости, буллы [1, 2, 5, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Спиральная КТ легких **рекомендуется** всем пациентам с целью первичной диагностики и динамического наблюдения при внутригрудном саркоидозе [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

МРТ сердца и магистральных сосудов и / или головного мозга **рекомендуются** пациентам с подозрением на саркоидоз сердца и центральной нервной системы с целью уточнения диагноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания в специализированных центрах **рекомендуется** скинтиграфия легких перфузионную с галлия (^{67}Ga) цитратом, которая важна для характеристики вовлечения микроциркуляции легких и функции ЛУ как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого [58–62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Для уточнения локализации процесса и дифференциальной диагностики с лимфопролифератив-

Здесь и далее: ** – лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».

ными и опухолевыми заболеваниями при отсутствии противопоказаний как к самой процедуре, так и к радиофармпрепарату всем пациентам (детям и взрослым) **рекомендуется** выполнение ПЭТ *всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами* [1, 63, 64]. ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) – выявить локализацию повышенной метаболической активности, т. е. топографию ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения биопсии [1, 63, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Чреспищеводная эндосонография средостения и эндосонографическое исследование трахеи и бронхов **рекомендуются** при первичном обследовании как метод визуализации разных групп ЛУ средостения, определения их размеров, особенностей строения [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Соответствующие методы инструментальной диагностики рекомендованы пациентам с подозрением на генерализованный или внелегочный саркоидоз с целью диагностики заболевания – УЗИ печени, селезенки, почек, поджелудочной железы (комплексное), по показаниям – МРТ головного мозга, сердца и магистральных сосудов, кости, мягких тканей; эхокардиография, рентгенография пораженной конечности [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4.1. Функциональная диагностика

Всем пациентам при первичной диагностике и в динамике для оценки степени поражения легких **рекомендуется исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков** (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %). Ключевым показателем является ФЖЕЛ. Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 мес. в активную фазу процесса и ежегодно – при последующем наблюдении.

Измерение DL_{CO} **рекомендуется** только в условиях пульмонологических или диагностических центров. DL_{CO} (%_{долж.}) является одним из наиболее информативных показателей при определении тактики ведения пациентов с саркоидозом и его динамическом наблюдении. Он важен при назначении лечения и для оценки эффективности проводимой терапии.

Нарушения газообмена при саркоидозе оцениваются на основании насыщения крови кислородом (сатурация) посредством пульсоксиметрии в покое и при выполнении 6-минутного шагового теста; указанные исследования **рекомендуются** проводить на всех этапах выявления и наблюдения за пациентом. Исследование кислотно-основного состояния и газов крови **рекомендуется** в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Эргоспирометрию в специализированных учреждениях и центрах **рекомендуется** проводить всем пациентам для оценки толерантности к физической нагрузке.

При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной емкости (VO_{2max}) легких на 20–30 %. Это отмечено у пациентов как с нормальной, так и с нарушенной функцией внешнего дыхания, что делает неясным механизм этого феномена. Объяснением гиповентиляции могли быть мышечная слабость или уменьшение стимула, исходящего из центральной нервной системы [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Регистрация показателей ЭКГ **рекомендуется** в качестве обязательного компонента первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Инвазивные методы диагностики

Инвазивная диагностика бронхоскопическими методами **рекомендуется** всем пациентам на этапе первичной диагностики и при динамическом наблюдении с целью верификации диагноза [65–68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Хирургические диагностические операции **рекомендуются** всем пациентам (дети и взрослые) при невозможности малоинвазивной диагностики для верификации диагноза, принимать решение **рекомендуется** лечащему врачу во взаимодействии с врачом-эндоскопистом и врачом-хирургом [20, 65–71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

Инвазивная диагностика саркоидоза внелегочной локализации (биопсия периферического ЛУ, кожи, опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей (подкожные образования), печени и других органов в соответствии с поражением) **рекомендуется** пациентам с саркоидозом для получения материала пораженного органа. Выбор метода получения материала **рекомендуется** проводить лечащим врачом совместно с врачом-хирургом [20, 65–74].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

2.5.2. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика саркоидоза **рекомендуется** на этапе первичной диагностики, и определяется локализацией процесса, которая может быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз считается «великим имитатором» [75, 76]. В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные проявления.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии

Дифференциально-диагностический ряд (рекомендуется для саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения):

- туберкулез;
- нетуберкулезный микобактериоз;
- бруцеллез;
- токсоплазмоз;
- гранулематозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi);
- болезнь кошачьей царапины;
- саркоидная реакция регионарных ЛУ при карциноме;
- лимфогранулематоз;
- неходжкинская лимфома;
- острый лимфобластный лейкоз;
- GLUS-синдром (*Granulomatous lesions of unknown significance*);
- IgG4-ассоциированное заболевание.

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и диссеминаций другого происхождения:

- туберкулез;
- атипичный микобактериоз;
- криптококкоз;
- аспергиллез;
- диссеминации опухолевой природы;
- гистоплазмоз;
- кокцидиодомикоз;
- бластомикоз;
- *Pneumocystis carinii*;
- *Mycoplasma spp.*;
- гиперчувствительный пневмонит;
- пневмокониозы — бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий;
- лекарственные реакции;
- лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз X);
- аспирация инородных материалов;
- гранулематозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулемы редки);
- хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония;
- некротизирующая саркоидная гранулема [76].

У детей с рано возникшим саркоидозом (моложе 5 лет) **рекомендуется** дифференциальная диагностика с увеитами, паротитами, артритами и поражениями кожи различной этиологии [77, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Лекарственная терапия

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов

и улучшение качества жизни пациентов. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях **рекомендуется** сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной ГКС-, цитостатической или биологической (таргетной) терапии.

Для начала активной терапии саркоидоза **рекомендованы** 3 причины:

- угроза развития недостаточности органов и систем;
- угроза жизни;
- потеря качества жизни [79–83].

Все существующие схемы являются рекомендательными, в каждом случае лечащий врач берет на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение [1]. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоз, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания **рекомендуется** активное наблюдение [82, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза, представлены в табл. 2.

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным пациентам (детям и взрослым) с саркоидозом I лучевой стадии **рекомендуется** активное наблюдение [1, 2, 36, 79, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений **рекомендуется** применение #альфа-токоферола ацетата 200 мкг 2 раза в сутки \geq 6 мес. Риск нежелательных явлений — низкий [1, 85, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений в качестве альтернативы **рекомендуется** #альфа-токоферола ацетат 200 мкг 2 раза в сутки \geq 6 мес. [1, 85], #альфа-токоферола ацетат 200–400 мкг 2 раза в сутки и / или #пентоксифиллин** в суточной дозе 400–2 000 мкг (в зависимости от переносимости) \geq 6 мес. [86–92]. Риск нежелательных реакций на #пентоксифиллин** — средний [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Глюкокортикостероиды системного действия. В качестве препаратов первой линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии *lupus pernio* **рекомендуется** прием сГКС. Риск нежелательных явлений — высокий [1, 67, 82, 93].

Назначение взрослым преднизолона** (или эквивалентной дозы другого сГКС) **рекомендуется** утром

Здесь и далее: # — лекарственное средство применяется не в соответствии с инструкцией к препаратам, поэтому далее в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях.

Таблица 2
Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза

Table 2
Pharmacological classes of drugs used in the treatment of sarcoidosis

Фармакологический класс	Препараты
	Преднизолон** Метилпреднизолон**
Антиметаболиты	#Метотрексат**
Иммунодепрессанты	#Азатиоприн**
	#Хлорохин #Гидроксихлорохин** #Микофенолата мофетил** #Лефлуномид** #Циклофосфамид**
Ингибиторы TNF-α	#Пентоксифиллин** #Инфликсимаб** #Адалимуаб**
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома)	Индометацин Диклофенак** Ибупрофен** Нимесулид Эторикоксиб
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб**
Витамины	#Альфа-токоферола ацетат (витамин E)

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; ** – лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты»; # – лекарственные средства применяются не в соответствии с инструкцией к препаратам, поэтому далее в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях.

Note: **, medicines included in the list "Vital and Essential Medicines"; #, these drugs are used off-label, therefore, the dosing regimens used in clinical studies are indicated in the relevant theses-recommendations.

per os в начальной дозе 15–40 мг в сутки в течение 4 нед. Доза снижается по 5 мг в месяц (ступенчато) до минимальной поддерживающей дозы (помогающей контролировать симптомы и препятствовать прогрессированию болезни), принимаемой в течение 12–24 мес. Через 3 мес. от начала лечения необходимо оценить эффект сГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию [79, 81].

У *детей* лечение состоит из перорального приема преднизолон**, первоначально 1–2 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 4–8 нед. при стартовой терапии, после чего дозу преднизолон** следует постепенно снижать в течение 2–3 мес. (по 2,5–5 мг с интервалами 3–5 дней) до соответствующей поддерживающей дозы, т. е. самой низкой дозы, при которой осуществляется контроль над активностью заболевания (обычно 0,3–0,6 мг на 1 кг массы тела в сутки), которая часто составляет 10–15 мг в сутки [94, 95].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии

У пациентов, получавших сГКС и закончивших их прием, чаще развиваются обострения (30–80 %), чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных пациентов при применении сГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать качество жизни, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что при применении сГКС улучшается отдаленный прогноз жизни пациентов с саркоидозом. Следует помнить, что возможна рефрактерность к сГКС [81, 82, 93]. Применение сГКС может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности [96–98]. Если развивается индуцированный сГКС остеопороз, **рекомендуется** применять бифосфонаты с целью лечения остеопороза и профилактики переломов [78, 96, 99].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС).

При лечении саркоидоза иГКС **не рекомендуются** в качестве основной терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только легочным заболеванием; иГКС или их сочетание с бронхолитическим препаратом (лекарственные препараты из групп R03AK, адренергические средства в комбинации с ГКС или другими препаратами, кроме антихолинергических средств и R03AL (адренергические средства) в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с ГКС по кодам анатомо-терапевтической-химической классификации, **рекомендуются** только при доказанном по результатам исследований неспровоцированных дыхательных объемов и потоков бронхообструктивном синдроме и выраженном кашлевом синдроме [1, 80], а также при саркоидозе гортани [100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Метотрексат**

До начала лечения #метотрексатом** (МТТ**) **рекомендуется** исследование крови (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ крови развернутый [75]), а также исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) $1/2$ и антигена р24 (*Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24*) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*) и В (*Hepatitis B virus*), внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, по возможности – исследование уровня IFN-γ на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (тест *QuantiFERON* на наличие микобактериальной инфекции) [101].

В ходе лечения каждые 1–3 мес. повторяются общий (клинический) анализ крови, оценка уровня

аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы [102].

Применение МТТ** сопровождается рисками развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в легких, лейкопении, инфекций. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан [78, 82, 101–105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Структурный антагонист дигидрофолатредуктазы – МТТ** **рекомендуется** (детям и взрослым) как лечение второй линии при рефрактерности к сГКС, побочных реакциях, вызванных сГКС, в качестве средства снижения дозы сГКС [77], а также как лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с сГКС при верифицированном саркоидозе. **Рекомендован** прием внутрь в дозе 10–15 мг 1 раз в неделю [102, 105–107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Взрослым при нейро- и кардиосаркоидозе рекомендован прием МТТ** до 25 мг в неделю [108–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Одновременно с приемом МТТ** **рекомендуется** прием внутрь #фолиевой кислоты** в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее чем через 24 ч после приема МТТ**). Длительность терапии ≥ 6 мес. [102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Азатиоприн**

#Азатиоприн** **рекомендован** для пациентов не моложе 3 лет в качестве препарата второй линии в дозе 100–200 мг в сутки в течение ≥ 6 мес. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкомии [78, 82, 112–116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Лефлуномид**

#Лефлуномид** **рекомендован** лицам 18 лет и старше как препарат второй линии в дозе 10–20 мг в сутки. Эффект наступает не ранее 3 мес. от начала приема. Препарат тератогенен. Общий (клинический) анализ крови – развернутый, оценка функции печени и почек должны быть проведены до начала лечения и каждые 1–3 мес. лечения #лефлуномидом** [78, 82, 117, 118–122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Микофенолата мофетил**

#Микофенолата мофетил** **рекомендуется** назначать лицам 12 лет и старше (площадь тела – 1,25 м²) начиная с 500 мг 2 раза в день (затем доза увеличива-

ется до 750–1 000 мг 2 раза в день) [82, 123–126], как препарат второй линии при саркоидозе легких, а при саркоидозе кожи – в виде монотерапии и в сочетании с сГКС [124]. #Микофенолата мофетил** у каждого 5-го пациента может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе – развернутый общий (клинический) анализ крови должен проводиться регулярно [82, 123, 127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Циклофосфамид**

#Циклофосфамид** **рекомендован** как препарат второй линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам в дозе 500–1 000 мг внутривенно каждые 3–4 нед. [128, 129]. Среди всех иммунодепрессантов при саркоидозе прием #циклофосфамида** наиболее часто сопровождается развитием инфекционных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Хлорохин и #гидроксихлорохин**

#Хлорохин и #гидроксихлорохин** **рекомендуются** при саркоидозе кожи, глаз и гиперкальциемии, а также при хронических, рефрактерных к сГКС случаях. Лечение #хлорохином начинается с 750 мг в сутки в течение 6 мес., затем доза снижается до 250 мг в сутки [82, 130, 131]. Терапия #гидроксихлорохином** у детей с 6 лет и старше начинается с дозы 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки [132]. Курс лечения составляет 6–12 мес. При подкожном саркоидозе #гидроксихлорохин** **рекомендован** как вариант начальной терапии [92], а при саркоидозе орбиты – в сочетании с сГКС [133]. #Хлорохин более токсичен, чем #гидроксихлорохин**. При легочном саркоидозе в качестве стартовой терапии **не рекомендуются** ввиду развития нежелательных реакций со стороны органа зрения (ретинопатия) [128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Пентоксифиллин**

Рекомендуется взрослым пациентам в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе, при постепенной отмене сГКС. Достоверно снижаются уровни TNF-α и С-реактивного белка [125]. **Рекомендуется** в сочетании с #витамином Е в виде монотерапии в дозе 400–2 000 мг в сутки [88–90, 97, 124, 126, 134–137]. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушения сна носят нетяжелый, иногда переходящий характер, чаще развиваются в 1-й месяц его применения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Рекомендуются как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и / или артритах при наличии выраженного болевого синдрома в качестве симптоматических средств, дозируемых согласно инструкции к соответствующему лекарственному препарату (см. табл. 2). Длительность приема обычно определяется симптомами [1, 2, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

Рекомендуется взрослым пациентам как препарат первой линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем [91, 92, 138, 139]. Эмпирически подобранная доза #альфа-токоферола ацетата 200–400 мг в сутки является эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования [1, 85, 90–92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Ингибиторы TNF- α # для широкого клинического применения **не рекомендуются**. Ингибиторы TNF- α (**#инфликсимаб** и #адалимумаб****) рассматриваются как препараты третьей линии при легочном саркоидозе. **Рекомендуется** назначать только при рефрактерном к другим методам лечения саркоидозе в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога. Наибольшая доказательная база имеется у #инфликсимаба** в виде внутривенной инфузии, которая проводится взрослым и детям с 3 или 5 мг / кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделях, после которых пациенты получают инфузию каждые 4, 6 или 8 нед. [140, 141]. #Адалимумаб** **рекомендован** взрослым и детям в дозе 40 мг в неделю [140–142]. Другие ингибиторы TNF- α имеют недостаточную доказательную базу [143, 144]. Могут быть причиной развития саркоидной реакции [145, 146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Антифибротическая терапия **рекомендуется** взрослым (детям прием противопоказан) только при прогрессировании изменений у пациентов с саркоидозом IV лучевой стадии в течение последних 6 мес., сходных с таковыми при идиопатическом легочном фиброзе (наличие «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов, формирования участков цирроза, снижение ФЖЕЛ и DL_{CO}). Стабильные ограниченные фиброзные изменения, не нарастающие с течением времени, **не являются показанием** для антифибротической терапии. По данным клинического исследования доказан эффект нинтеданиба** [147, 148]. Препарат назначается 2 раза в день по 150 мг под контролем уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

3.2. Эфферентные методы терапии

Плазмаферез **рекомендуется** при хроническом, рефрактерном к сГКС саркоидозе. При этом улучшается микроциркуляция, деблокируются клеточные рецепторы и стабилизируются клеточные мембраны, при этом повышается чувствительность клеток-мишеней к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500–1000 мл плазмы за 1 сеанс с замещением изотоническим раствором натрия хлорида** 1 : 1. Цикл состоит из 3–4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами [1, 149–151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется экстракорпоральная модификация лимфоцитов крови (иммунофармакотерапия) – метод, позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза, способствующий достижению ремиссии у пациентов на более тяжелой категории. На 1 курс проводится ≥ 2 процедур с 10-дневным перерывом между ними [1, 150, 152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3. Трансплантация

Рекомендуется трансплантация легких при терминальных стадиях саркоидоза легких (стадия IV, легочный фиброз) [153–155]. Трансплантация сердца показана при кардиосаркоидозе с поражением миокарда и / или рефрактерными нарушениями ритма [156].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.4. Другие методы лечения

3.4.1. Дыхательная недостаточность и легочная гипертензия

При ДН **рекомендуется**:

- дифференцированный подход к лечению на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. Бронхолитическая терапия **рекомендуется** при доказанном спирометрически саркоидозе, осложненном бронхообструктивным синдромом [157, 158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- дифференцированный подход к лечению на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. При саркоидозе, осложненном ДН, наличии ограничительных нарушениях вентиляции и десагурации **рекомендуется** низкопоточная оксигенация (табл. 3) [157, 158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- дифференцированный подход к лечению на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. При саркоидозе, осложненном тяжелой ДН, **рекомендуется** неинвазивная вентиляция легких [157, 158].

Таблица 3
Показания к длительной оксигенотерапии
Table 3
Indications for long-term oxygen therapy

Показания	PaO ₂ мм рт. ст.	SaO ₂ , %	Особые условия
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55–59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht > 55 %)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне O ₂

Примечание: PaO₂ – парциальное давление кислорода в крови; SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; Ht – гематокрит.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

При ЛГ рекомендуется:

- при саркоидозе IV стадии (фиброз, «сотовое легкое») – оксигенотерапия до достижения SpO₂ > 9 % при дыхании через кислородный концентратор (см. табл. 3);
- при саркоидозе, осложненном ЛГ, не связанной с гипоксемией, – назначение таких препаратов, как илопрост, бозентан** и силденафил (с осторожностью – при доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатии) [159–161] в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной ЛГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Алгоритм лечения пациентов с саркоидозом

Алгоритм лечения пациентов с саркоидозом представлен на рисунке.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в т. ч. основанных на использовании природных лечебных факторов

Утвержденной и проверенной программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом не существует. Пациентам, перенесшим саркоидоз, рекомендуются следующие компоненты реабилитации:

- лечебный режим;
- диетотерапия;
- физическая реабилитация (активная и пассивная);
- респираторная физиотерапия;
- психодиагностика и психокоррекция;
- профилактика и коррекция сопутствующей патологии;
- обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни).

Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности [162–164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Меры по профилактике саркоидоза неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания. Профилактика развития осложнений и последствий саркоидоза состоит в его раннем выявлении и рациональном лечении.

Режим диспансерного наблюдения за пациентом с саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений. Порядок диспансеризации предложен авторами данных рекомендаций.

Впервые выявленным пациентам в первый год болезни и при сохранении активности процесса **рекомендовано** наблюдение каждые 3 мес., при стабилизации процесса во 2-й год – каждые 6 мес., в последующие годы – 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения – каждые 3 мес. в течение 2 лет, в последующие годы при стабилизации – 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения **рекомендуется** наблюдение каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем (при стабилизации процесса) – каждые 6 мес. в течение 2 лет, затем – 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно [1, 165, 166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- плановая госпитализация пациентов с саркоидозом показана на этапе первичной интенсивной диагностики, для инвазивной диагностики, для подбора начальной терапии;
- экстренная госпитализация показана пациентам с прогрессирующим саркоидозом и развитием осложнений (ДН, нарушения ритма сердца) для

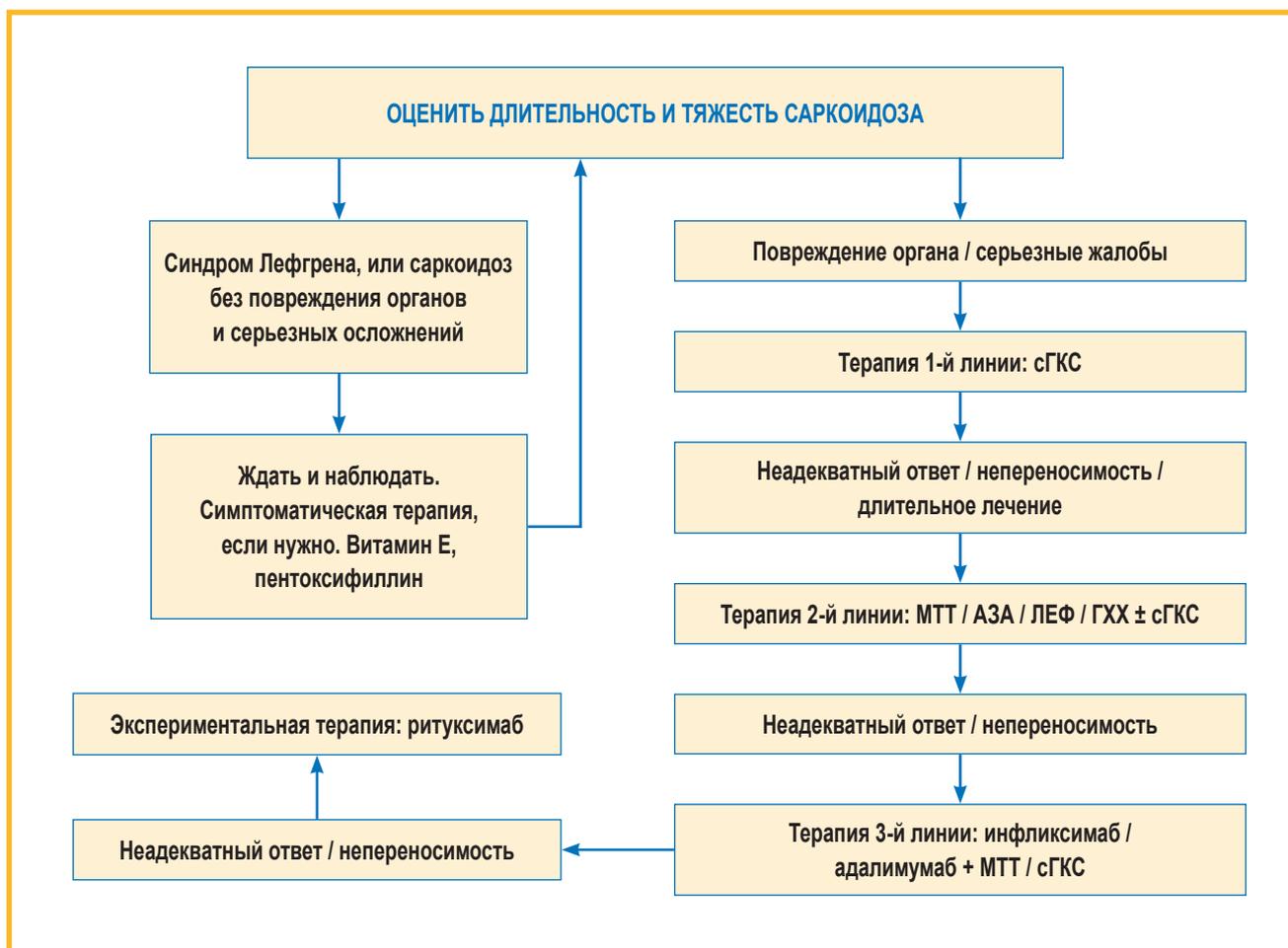


Рисунок. Алгоритм лечения пациентов с саркоидозом

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; МТТ – #метотрексат**; АЗА – #азатиоприн**; ЛЕФ – #лефлуномид**; ГХХ – #гидроксихлорохин**; ** – лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты»; # – лекарственные средства применяются не в соответствии с инструкцией к препаратам, поэтому далее в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях.

Figure. Algorithm for the treatment of patients with sarcoidosis

Note: **, medicines included in the list “Vital and Essential Medicines”; #, drugs are not used in accordance with the instructions for the drugs, therefore, further in the relevant theses-recommendations, the dosing regimens used in clinical trials are indicated.

оказания неотложной помощи и проведения интенсивной терапии.

В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов с саркоидозом проводится в амбулаторных условиях [1].

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- завершение диагностического процесса и установка диагноза;
- завершение подбора начальной терапии;

- компенсация острого состояния и осложнений саркоидоза, который были причиной госпитализации [1].

7. Дополнительная информация (в т. ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в табл. 4.

Таблица 4
Критерии оценки качества медицинской помощи
Table 4
Criteria for assessing the quality of medical care

№ п / п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен общий физикальный осмотр	Да / Нет
2	Выполнена пульсоксиметрия	Да / Нет
3	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции	Да / Нет
4	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия)	Да / Нет

Начало. Продолжение табл. 4 см. на стр. 824

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 823

5	Выполнены общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего кальция в крови и исследование уровня кальция в моче, исследование уровня креатинина в крови	Да / Нет
6	Выполнено УЗИ селезенки и печени с указанием их размеров	Да / Нет
7	Выполнена КТ органов грудной клетки	Да / Нет
8	Проведена иммунодиагностика (внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном)	Да / Нет
9	Проведена регистрация ЭКГ	Да / Нет
10	Определена тактика ведения пациента (активное наблюдение или лечение)	Да / Нет
	Достигнуты улучшение или стабилизация состояния пациента	Да / Нет

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А1 Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врач общей практики (семейный врач);
- врач-пульмонолог;
- врач-терапевт;
- врач-терапевт участковый;
- врач-фтизиатр.

Уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций оценивались при помощи соответствующих шкал (табл. 1S–3S).

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже 1 раза в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений / замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

*Таблица 1S
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)*

*Table 1S
Scale for assessing levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)*

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющиеся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

*Таблица 2S
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)*

*Table 2S
Scale for assessing levels of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (preventive, curative, rehabilitation interventions)*

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Таблица 3S

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3S

Scale for assessing the grades of recommendations for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и / или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение A2

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>

Медицинская правовая база ведения пациентов с саркоидозом и экспертиза трудоспособности

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.01 № 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25.12.01 № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.03, Приказом Минздрава РФ № 312 от 14.07.03 «О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России от 22.11.95 № 324 и от 02.02.98 № 33» в Российской Федерации – упразднена VIII группа диспансерного учета пациентов с саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях.

Ведение пациентов с саркоидозом в настоящее время проводится терапевтами, врачами общей практики / участковыми педиатрами при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и врачей других специальностей в соответствии с преобладающими локализациями болезни.

Примерные критерии оценки состояния трудоспособности пациентов с саркоидозом

При определении III группы инвалидности используются следующие критерии:

- умеренные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания в виде пневмосклероза и фиброза;

- ДН I и II степени, если в работе этих пациентов по основной профессии имеются противопоказанные факторы, а рекомендуемое трудоустройство сопровождается значительным снижением квалификации и уменьшением объема производственной деятельности;
- ограничение возможности трудового устройства лиц низкой квалификации.

При определении II группы инвалидности используются следующие критерии:

- значительные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания;
- формирование легочного сердца;
- ДН II степени;
- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, плохо поддающаяся эффективному лечению;
- потеря профессии и квалификации в результате длительного течения заболевания.

При определении I группы инвалидности используются следующие критерии:

- значительные необратимые клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания (IV стадия заболевания с выраженными морфологическими и значительными функциональными изменениями в органах дыхания);
- легочное сердце в фазе декомпенсации;
- ДН и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- генерализованный процесс с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, почек, не поддающийся эффективному лечению;
- хроническое или прогрессирующее рецидивирующее течение саркоидоза с зависимостью от ГКС.

Представленные критерии могут служить ориентиром при направлении пациентов для проведения медико-социальной экспертизы.

Саркоидоз и воинский учет

Согласно Постановлению Правительства РФ от 04.07.13 № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» (статья расписания болез-

ней 51), граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу, поступающие на военную службу по контракту, а также военнослужащие, проходящие военную службу по призыву в случае установления диагноза саркоидоз III–IV стадии, а также в случае генерализованной формы саркоидоза (категория годности Д) являются не годными к военной службе. В случае саркоидоза I и II стадии, подтвержденного результатами гистологического исследования (при отказе пациента от диагностической пункции диагноз устанавливается по совокупности клинических и лабораторных данных), у лиц, призываемых на военную службу, военнослужащих по призыву (категория годности В) являются ограниченно годными к военной службе (призыву не подлежат).

Методология проведения спирометрии

(см. Методические рекомендации Российского респираторного общества по проведению спирометрии)

Список сокращений

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
 ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
 ДН – дыхательная недостаточность
 иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 КТ – компьютерная томография
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛУ – лимфатические узлы
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МТТ – метотрексат
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
 РКИ – рандомизированные клинические исследования
 сГКС – системные глюкокортикостероиды
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ЭКГ – электрокардиография
 DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 FAS (*Fatigue Assessment Scale*) – шкала оценки усталости
 IFN – интерферон
 Ig – иммуноглобулин
 IL – интерлейкин
 mMRC (*modified Medical Research Council*) – шкала выраженности одышки
 TNF (*Tumor necrosis factor*) – фактор некроза опухоли

Литература / References

1. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010. / Vizel' A.A., ed. [Sarcoidosis]. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
2. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis statement committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 735–737. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
3. Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. *Expert Rev. Proteomics.* 2018; 15 (10): 829–835. DOI: 10.1080/14789450.2018.1528148.
4. Besnard V., Calender A., Bouvry D. et al. G₉₀S8R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 44. DOI: 10.1186/s12931-018-0748-5.
5. Хоменко А.Г., Швайгер О., ред. Саркоидоз. М.: Медицина; 1982. / Khomenko A.G., Shvayger O., eds. [Sarcoidosis]. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
6. Zhao M.M., Du S.S., Li Q.H. et al. High throughput 16SrRNA gene sequencing reveals the correlation between Propionibacterium acnes and sarcoidosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 28. DOI: 10.1186/s12931-017-0515-z.
7. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic sarcoidosis associated with exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-year-old man. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2018; 5 (10): 000942. DOI: 10.12890/2018_000942.
8. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between sarcoidosis and infectious agents? a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 165. DOI: 10.1186/s12890-016-0332.
9. García Ródenas M.D.M., Gayá García-Manso I., García Sevilla R. Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment. *Med. Clin. (Barc).* 2019; 153 (5): e21–22. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.021.
10. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогенеза. *Практическая пульмонология.* 2017; (1): 46–50. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_46.pdf / Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. [Sarcoidosis and interferons: pathogenesis and iatrogenesis]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (1): 46–50. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_46.pdf (in Russian).
11. Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern. Emerg. Med.* 2018; 13 (3): 325–331. DOI: 10.1007/s11739-017-1778-6.
12. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 573–581. DOI: 10.1164/rccm.201006-0865ci.
13. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest.* 2018; 153 (6): 1432–1442. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.030.
14. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W.M. Animal models of sarcoidosis. *Cell Tissue Res.* 2017; 367 (3): 651–661. DOI: 10.1007/s00441-016-2526-3.
15. Dubaniewicz A. [“Danger theory” as a common mechanism of sarcoidosis induction by infectious and non-infectious factors – a role of environmental factors and autoimmunity]. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2018; 44 (261): 97–100. Available at: https://www.researchgate.net/publication/324130127_Danger_theory_as_a_common_mechanism_of_sarcoidosis_induction_by_infectious_and_non-infectious_factors_-_a_role_of_genetics_factors
16. Jouni H., Chareonthaitawee P. Unraveling inflammation and oxidative stress in cardiac sarcoidosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017; 10 (12): e007287. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007287.
17. Ruža I., Lucāne Z. Serum and urinary calcium level in Latvian patients with sarcoidosis. *Reumatologia.* 2018; 56 (6): 377–381. DOI: 10.5114/reum.2018.80715.
18. Suzuki T., Tsushima K., Kawata N. et al. Estimation using the impulse oscillation system in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (2): 144–150. Available at: https://www.researchgate.net/publication/280876634_Estimation_Using_The_Impulse_Oscillation_System_In_Patients_With_Pulmonary_Sarcoidosis
19. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Богородская Е.М. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях иной природы: пособие для врачей. М.; 1998. / Evfim'evskiy V.P., Borisov S.E., Bogorodskaya E.M. [Respiratory disorders in granulomatosis and common lesions of a different nature: a guide for physicians]. Moscow; 1998 (in Russian).
20. Van Schalkwyk E.M., Bezuidenhout J., Wyser C.P. et al. Comparison of bronchoalveolar lavage, open lung biopsy and lung function in sarcoidosis. *Eur. Resp. J.* 1997; 10 (Suppl. 25): 206s. Available at: <https://eurekamag.com/research/030/633/030633831.php>

21. Ungprasert P., Matteson E.L. Neurosarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017; 43 (4): 593–606. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.008.
22. Duong H., Bonham C.A. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Clin. Pulm. Med.* 2018; 25 (2): 52–60. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000252.
23. Русаков Н.В., Мухин Н.А., Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. *Гигиена и санитария.* 2012; (4): 16–18. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rasprostraneniya-sarkoidoza-v-usloviyah-moskvy?ysclid=1-93wqbcyxo307456749> / Rusakov N.V., Mukhin N.A., Briko N.I. et al. Features of prevalence of sarcoidosis among the inhabitants of Moscow]. *Gigiena i sanitariya.* 2012; (4): 16–18. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rasprostraneniya-sarkoidoza-v-usloviyah-moskvy?ysclid=193wqbcyxo307456749> (in Russian).
24. Баранова О.П., Рефицкая Н.В., Степаненко Т.А. и др. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998–2008). В кн.: Чучалин А.Г., ред. XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов. М.: ДизайнПресс; 2009: 216–217. / Baranova O.P., Refitskaya N.V., Stepanenko T.A. et al. [Epidemiology of respiratory sarcoidosis in St. Petersburg (1998–2008)]. In: Chuchalin A.G., ed. [XIX National congress on respiratory diseases: collection of works]. Moscow: DesignPress; 2009: 216–217 (in Russian).
25. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., и др. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6 (2): 42–46. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vnedreniya-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-sarkoidozom-v-gorode-omske/viewer> / Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Konenko A.Yu. et al. [Result of the introduction of “Order of medical care of sarcoidosis patients” in Omsk city]. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2013; 6 (2): 42–46. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vnedreniya-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-sarkoidozom-v-gorode-omske/viewer> (in Russian).
26. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8 (5): 18–26. Доступно на: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2015/Issue_5/VSKM_2015_N_5_p18-26.pdf / Vigel' I.Yu., Vigel' A.A. [Characteristic of sarcoidosis register in the republic of Tatarstan]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny.* 2015; 8 (5): 18–26. Available at: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2015/Issue_5/VSKM_2015_N_5_p18-26.pdf (in Russian).
27. Крюков Е.В., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз – актуальная проблема различных силовых ведомств. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016; 56 (4): 224–227. / Kryukov E.V., Antipushina D.N., Zaitsev A.A. [Sarcoidosis is an actual problem of various law enforcement agencies]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2016; 56 (4): 224–227 (in Russian).
28. Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/annalsats.201511-760oc.
29. Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172. DOI: 10.1179/acb.2001.026.
30. Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
31. Hoffman A.L., Milman N., Byg K.E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (1): 30–36. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00670.x.
32. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
33. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста. *Русский медицинский журнал.* 2018; 10 (1): 16–20. Доступно на: https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sravnienie_vnovy_vyyavlennykh_bolnykh_sarkoidozom_molodogo_istarshhego_vozrasta/ / Vigel' I.Yu., Shmelev E.I., Vigel' A.A., Ganibaeva G.S. [Comparison of newly diagnosed patients with sarcoidosis of young and older age]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; 10 (1): 16–20. Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sravnienie_vnovy_vyyavlennykh_bolnykh_sarkoidozom_molodogo_istarshhego_vozrasta/ (in Russian).
34. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН.* 2012; (5): 30–37. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-i-problemy-ego-klassifikatsii/viewer> / Terpigorev S.A., El Zein B.A., Vereshchagina V.M., Paleev N.R. [Sarcoidosis and problems of its classification]. *Vestnik RAMN.* 2012; (5): 30–37. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-i-problemy-ego-klassifikatsii/viewer> (in Russian).
35. Bahmer T., Watz H., Develaska M. et al. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. *Respiration.* 2018; 95 (1): 18–26. DOI: 10.1159/000481827.
36. Илькович М.М., Баранова О.П. Саркоидоз органов дыхания. В кн.: Илькович М.М., ред. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 163–234. / Il'kovich M.M., Baranova O.P. [Sarcoidosis of the respiratory system]. In: Il'kovich M.M., ed. [Interstitial and orphan lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 163–234 (in Russian).
37. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М., Медицина; 1975. / Rabukhin A.E., Dobrokhotova M.N., Tonitrova N.S. [Sarcoidosis]. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
38. Wanat K.A., Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (4): 685–702. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.010.
39. Matsou A., Tsaousis K.T. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 519–532. DOI: 10.2147/OPHTH.S128949.
40. Judson M.A. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 63–78. DOI: 10.1007/s12016-014-8450-y.
41. Madaule S., Lauque D., Sailler L. et al. [Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases]. *Rev. Med. Interne.* 2004; 25 (5): 348–356. DOI: 10.1016/j.revmed.2003.11.007 (in French).
42. Löffler C., Bergner R. [Sarcoidosis: renal manifestations]. *Z. Rheumatol.* 2017; 76 (5): 398–407. DOI: 10.1007/s00393-017-0301-9 (in German).
43. Bechman K., Christidis D., Walsh S. et al. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57 (5): 777–783. DOI: 10.1093/rheumatology/kex317.
44. Chapman M.N., Fujita A., Sung E.K. et al. Sarcoidosis in the head and neck: an illustrative review of clinical presentations and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017; 208 (1): 66–75. DOI: 10.2214/AJR.16.16058.
45. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Недоступ А.В., Паша С. Поражение сердца при саркоидозе: диагностика латентных и клинически проявляющихся форм. *Врач.* 2008; (10): 28–33. Доступно на: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_12924028_48123605.pdf / Ivanova D.A., Borisov S.E., Nedostup A.V., Pasha S. [Heart damage in sarcoidosis: diagnosis of latent and clinically manifested forms]. *Vrach.* 2008; (10): 28–33. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_12924028_48123605.pdf (in Russian).
46. Dubrey S., Sharma R., Underwood R. et al. Sarcoidosis of the cardio-pulmonary systems. *Clin. Med. (Lond.).* 2016; 16 (1): 34–41. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-1-34.
47. Суслина З.А., Кистенёв Б.А., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нейросаркоидоз. М.: МЕДпресс-информ; 2009. / Suslina Z.A., Kistenev B.A., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. [Neurosarcoidosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2009 (in Russian).
48. Ibitoye R.T., Wilkins A., Scolding N.J. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J. Neurol.* 2017; 264 (5): 1023–1028. DOI: 10.1007/s00415-016-8336-4.
49. Stern B.J., Royal W. 3rd, Gelfand J.M. et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (12): 1546–1553. DOI: 10.1001/jamaneuro.2018.2295.
50. Block N.L., Kava B.R. Genitourinary sarcoidosis: an essential review for the practicing clinician. *Indian J. Urol.* 2017; 33 (1): 6–12. DOI: 10.4103/0970-1591.195724.
51. Ghrenassia E., Mekinian A., Chapelon-Albric C. et al. Digestive-tract sarcoidosis: French nationwide case-control study of 25 cases. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (29): e4279. DOI: 10.1097/md.0000000000004279.

52. Sahu P., Sharma S., Sharma N. et al. Unusual clinical presentations in early-onset childhood sarcoidosis: a correlation or coincidence? *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11 (8): WD01–03. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27841.10389.
53. Fretzayas A., Moustaki M., Vougiouka O. The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis. *World J. Pediatr.* 2011; 7 (2): 103–110. DOI: 10.1007/s12519-011-0261-0.
54. Николаев А.В. Сравнительная оценка показателей неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета у больных туберкулезом и саркоидозом легких. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2019; 115 (3): 36–41. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.3(115).36-41 / Nikolaev A.V. [Comparative assessment of indicators of nonspecific, cellular and humoral immunity in patients with tuberculosis and pulmonary sarcoidosis]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2019; 115 (3): 36–41. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.3(115).36-41 (in Russian).
55. Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (1): 30–36. DOI: 10.1080/08035250310007213.
56. Kempisty A., Biafas-Chromiec B., Borkowska D., Kuś J. Interferon gamma release assays based on M. tuberculosis-specific antigens in sarcoidosis patients. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2015; 83 (2): 126–134. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0020.
57. Gupta D., Kumar S., Aggarwal A.N. et al. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold in Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2011; 28 (2): 95–101. Available at: https://www.researchgate.net/publication/51834535_Interferon_gamma_release_assay_QuantiFERON-TB_Gold_In_Tube_in_patients_of_sarcoidosis_from_a_population_with_high_prevalence_of_tuberculosis_infection
58. Nosal A., Schleissner L.A., Mishkin F.S., Lieberman J. Angiotensin-I-converting enzyme and gallium scan in noninvasive evaluation of sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90 (3): 328–331. DOI: 10.7326/0003-4819-90-3-328.
59. Baughman R.P., Shipley R., Eisentrout C.E. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung.* 1987; 165 (6): 371–377. DOI: 10.1007/bf02714452.
60. Abe S., Munakata M., Nishimura M. et al. Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 1984; 85 (5): 650–655. DOI: 10.1378/chest.85.5.650.
61. Okayama K., Kurata C., Tawarahara K. et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest.* 1995; 107 (2): 330–334. DOI: 10.1378/chest.107.2.330.
62. Bekerman C., Szidon J. P., Pinsky S. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of sarcoidosis. *Semin. Roentgenol.* 1985; 20 (4): 400–409. DOI: 10.1016/0037-198x(85)90047-1.
63. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999; 94 (2): 429–433. Available at: https://www.researchgate.net/publication/12077850_Whole-body_positron_emission_tomography_using_18F-fluorodeoxyglucose_compared_to_standard_procedures_for_staging_patients_with_Hodgkin_s_disease
64. Ozer O., Eskazan A.E., Ar M.C. et al. Sarcoidosis mimicking lymphoma on positron emission tomography-computed tomography in two patients treated for lymphoma: two case reports. *J. Med. Case Rep.* 2009; 3: 7306. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7306.
65. Dzedzic D.A., Peryt A., Orlowski T. The role of EBUS-TBNA and standard bronchoscopic modalities in the diagnosis of sarcoidosis. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (1): 58–63. DOI: 10.1111/crj.12304.
66. Millward K., Fiddler C.A., Thillai M. Update on sarcoidosis guidelines. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (5): 484–489. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000807.
67. Demir O.F., Onal O. Is mediastinoscopy an effective diagnostic method in mediastinal area evaluation in pediatric patients? *Asian. J. Surg.* 2020; 43 (6): 690–695. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.09.012.
68. Yoon H.Y., Kim H.M., Kim Y.J., Song J.W. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 158. DOI: 10.1186/s12931-018-0871-3.
69. Verleden S.E., Vanstapel A., De Sadeleer L. et al. Distinct airway involvement in subtypes of end-stage fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2021; 160 (2): 562–571. DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.003.
70. Khan T., Selvakumar D., Trivedi S. et al. The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. *Pathology.* 2017; 49 (7): 750–756. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.08.004.
71. Zhang C., Chan K.M., Schmidt L.A., Myers J.L. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2016; 149 (2): 499–507. DOI: 10.1378/chest.15-0615.
72. Buxbaum J., Papademetriou M., Klipfel N. et al. Biliary sarcoidosis: early diagnosis minimizes the need for surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (5): 556–559. DOI: 10.1164/ajrccm.187.5.556.
73. Siavelis H.A., Herrmann M.E., Aranha G.V. et al. Sarcoidosis and the pancreas. *Surgery.* 1999; 125 (4): 456–461. DOI: 10.1016/S0039-6060(99)70014-0.
74. Manchanda A., Patel S., Jiang J.J., Babu A.R. Thyroid: an unusual hideout for sarcoidosis. *Endocr. Pract.* 2013; 19 (2): e40–43. DOI: 10.4158/EP12131.CR.
75. James D.G., Jones Williams W., eds. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Philadelphia: Saunders; 1985: 163–166. DOI: 10.1002/PPUL.1950010513.
76. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы. *Русский медицинский журнал.* 2001; (21): 919–922. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/ / Shmelev E.I. [Differential diagnosis of disseminated diseases of the lungs of a non-tumor nature]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; (21): 918–922. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/ (in Russian).
77. El Sayed F., Torbey G., Youssef H., Chababi M. Childhood sarcoidosis: diagnostic issues. *Dermatol. Online J.* 2013; 19 (10): 20037. DOI: 10.5070/D31910020037.
78. Deverrière G., Flamans-Klein A., Firmin D. et al. [Early onset pediatric sarcoidosis, diagnostic problems]. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (7): 707–710. DOI: 10.1016/j.arcped.2012.04.024.
79. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008; 63: v1–58. DOI: 10.1136/thx.2008.101691.
80. Baughman R., Drent M., Judson M. et al. Sarcoidosis treatment guidelines. Available at: <https://stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/2013/03/FSR-Physicians-Protocol1.pdf>
81. Balasubramanian A., Wade S.W., Adler R.A. et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions. *J. Bone Miner Res.* 2018; 33 (10): 1881–1888. DOI: 10.1002/jbmr.3523.
82. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11 (7): 677–687. DOI: 10.1080/17512433.2018.1486706.
83. Baughman R.P., Nunes H., Swiss N.J. et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1424–1438. DOI: 10.1183/09031936.00060612.
84. Soto-Gomez N., Peters J.I., Nambiar A.M. Diagnosis and management of sarcoidosis. *Am. Fam. Physician.* 2016; 93 (10): 840–850. DOI: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0515/p840.html>
85. Визель А. А., Калвер Д. А., Визель И. Ю. и др. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование. *Туберкулез и болезни легких.* 2020; 98 (10): 33–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40. / Vazel' A. A., Kalver D. A., Vazel' I. Ju. et al. [Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih.* 2020; 98 (10): 33–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40 (in Russian).
86. Костина З.И. О результатах лечения саркоидоза легких. *Проблемы туберкулеза.* 1977; (8): 44–50. / Kostina Z.I. [Results of treatment of sarcoidosis of the lungs]. *Problemy tuberkuleza.* 1977; (8): 44–50 (in Russian).
87. Diallo B.D., Diot B., Flament T. et al. [The pentoxifylline, a corticosteroid sparing in the treatment of sarcoidosis: a case report]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2018; 74 (1): 48–51. DOI: 10.1016/j.pneumo.2017.08.014.

88. Refiskaya N.V., Stepanenko T.A., Jablonskiy P.K., Baranova O.P. The use of tumor necrosis factor alpha inhibitor pentoxifylline in the treatment of patients with I and II stages of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (Suppl. 50): E3134. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=8337>
89. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р. и др. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферолом ацетатом при внутригрудном саркоидозе. *Пульмонология.* 2005; (1): 24–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-24-28. / Vizel A.A., Vizel E.A., Nasretdinova G.R. et al. [Effectiveness of low-dose pentoxifylline combined with tocopherol acetate in intrathoracic sarcoidosis]. *Pul'monologiya.* 2005; (1): 24–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-24-28 (in Russian).
90. Crommelin H.A., Vorseleers A.D., van Moorsel C.H. et al. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy.* 2014; 6 (10): 1127–1143. DOI: 10.2217/imt.14.65.
91. О совершенствовании санаторно-курортной и реабилитационной помощи больным туберкулезом. Приказ Минздравмедпрома РФ № 291 от 19.07.96. Доступно на: <https://tkrfkod.ru/zakonodatelstvo/prikaz-minzdravmedproma-rf-ot-19071996-n-291/> [About improvement of the sanatorium-resort and rehabilitation help to patients with tuberculosis]. Order of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation No.291 (July 19, 1996). Available at: <https://tkrfkod.ru/zakonodatelstvo/prikaz-minzdravmedproma-rf-ot-19071996-n-291/> (in Russian).
92. Визель А.А., Гурьлева М.Э. Саркоидоз у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского.* 2004; 83 (2): 62–66. Доступно на: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/263/2004_2_1177.pdf / Vizel' A.A., Guryleva M.Ye. [Sarcoidosis in children]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2004; 83 (2): 62–66. Available at: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/263/2004_2_1177.pdf (in Russian).
93. Paramothayan N., Lasserson T., Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (2): CD001114. DOI: 10.1002/14651858.cd001114.pub2.
94. ГРЛС. Преднизолон: регистрационное удостоверение. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t= / [State Register of Medicines. Prednisolone]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t= (in Russian).
95. Milman N., Hoffmann A. L., Byg K. E. Sarcoidosis in children. Epidemiology in Danes, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis. *Acta Paediatr.* 1998; 87 (8): 871–878. DOI: 10.1080/080352598750013662.
96. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int.* 2019; 30 (6): 1145–1156. DOI: 10.1007/s00198-019-04906-x.
97. Scherholz M.L., Schlesinger N., Androulakis I.P. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2019. 151–152; 245–261. DOI: 10.1016/j.addr.2019.02.004.
98. Dinsen S., Baslund B., Klose M. et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (8): 714–720. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.05.014.
99. Coker R. K. Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs.* 2007; 67 (8): 1139–1147. DOI: 10.2165/00003495-200767080-00004.
100. Herlow L.B., Rasmussen N. [Laryngeal sarcoidosis in 13 year-old teenager]. *Ugeskr. Laeger.* 2010; 172 (45): 3116–3117. Available at: https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2014-04/artikel_8769.pdf (in Danish).
101. ГРЛС. Метотрексат: регистрационное удостоверение. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43da4be2-b2bc-4eaa-8031-ae6250bf870&t= / [State Register of Medicines. Methotrexate]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43da4be2-b2bc-4eaa-8031-ae6250bf870&t= (in Russian).
102. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 545–561. DOI: 10.1097/mcp.0b013e3283642a7a.
103. Гаврисюк В., Меренкова Е., Гумениук Г. и др. Эффективность и безопасность монотерапии метотрексатом у пациентов с саркоидозом легких. *Georgian Med. News.* 2018; (283): 34–38. Доступно на: https://geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283_N10_October_2018.pdf / Gavrysyuk V., Merenkova E., Gumeniuk G. et al. [Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Georgian Med. News.* 2018; (283): 34–38. Available at: https://geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283_N10_October_2018.pdf? (in Russian).
104. Baughman R.P., Winget D.B., Lower E.E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17 (1): 60–66. Available at: <https://read.qxmd.com/read/10746262/methotrexate-is-steroid-sparing-in-acute-sarcoidosis-results-of-a-double-blind-randomized-trial>
105. Визель А.А., Визель И.Ю. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования). *Клиническая медицина.* 2015; 93 (1): 41–46. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-metotreksata-pri-sarkoidoze-po-dannym-kontrolirovannogo-prospektivnogo-issledovaniya/viewer> / Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. [The use of methotrexate in sarcoidosis (according to a controlled prospective study)]. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (1): 41–46. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-metotreksata-pri-sarkoidoze-po-dannym-kontrolirovannogo-prospektivnogo-issledovaniya/viewer> (in Russian).
106. Gedalia A., Molina J.F., Ellis G.S. Jr. et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J. Pediatr.* 1997; 130 (1): 25–29. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70306-8.
107. Gedalia A., Khan T.A., Shetty A.K. et al. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35 (7): 1879–1884. DOI: 10.1007/s10067-015-2870-9.
108. Birnie D., Beanlands R.S.B., Nery P. et al. Cardiac sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS-RCT). *Am. Heart J.* 2020; 220: 246–252. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.10.003.
109. Ning N., Guo H.H., Iagaru A. et al. Serial cardiac FDG-PET for the diagnosis and therapeutic guidance of patients with cardiac sarcoidosis. *J. Card. Fail.* 2019; 25 (4): 307–311. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.02.018.
110. Soriano F. G., Caramelli P., Nitrini R., Rocha A.S. Neurosarcoidosis: therapeutic success with methotrexate. *Postgrad. Med. J.* 1990; 66 (772): 142–143. DOI: 10.1136/pgmj.66.772.142.
111. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 335 (1): 26–33. DOI: 10.1097/maj.0b013e31815d8276.
112. Vorseleers A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (5): 479–487. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000078.
113. Ballul T., Borie R., Crestani B. et al. Treatment of cardiac sarcoidosis: a comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs. *Int. J. Cardiol.* 2019; 276: 208–211. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.131.
114. Lewis S.J., Ainslie G.M., Bateman E.D. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 87–92. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Efficacy-of-azathioprine-as-second-line-treatment-Lewis-Ainslie/f8f6fe3938be432c3d49af53d4d8f-cacac308453>
115. Beegle S.H., Barba K., Gobunsuy R., Judson M.A. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 325–328. DOI: 10.2147/dddt.s31064.
116. ГРЛС. Азатиоприн: регистрационное удостоверение. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=186056b6-254d-44c1-a1c8-aac7f595a198&t= / [State Register of Medicines. Azathioprine]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=186056b6-254d-44c1-a1c8-aac7f595a198&t= (in Russian).
117. El Jammal T., Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M. et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2020; 16: 323–345. DOI: 10.2147/TCRM.S192922.
118. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21 (1): 43–48. DOI: 10.1007/s11083-004-5178-y.
119. Raj R., Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2013;

- 30 (3): 167–176. Available at: https://www.researchgate.net/publication/258957656_Leflunomide-induced_interstitial_lung_disease_a_systematic_review
120. Bohelay G., Bouaziz J.D., Nunes H. et al. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70 (5): e111–113. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.048.
 121. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M. et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1145–1150. DOI: 10.1183/09031936.00195010.
 122. ГРЛС. Арресто: регистрационное удостоверение. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46c1c8dd-d-0c2e-48b0-bf3e-be5a206a1238&t=/ [State Register of Medicines. Arresto]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46c1c8dd-d-0c2e-48b0-bf3e-be5a206a1238&t= (in Russian).
 123. Hamzeh N., Voelker A., Forssen A. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (11): 1663–1669. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.013.
 124. Мухин Н.А., ред. Саркоидоз: клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009. / Muhin N.A., ed. [Sarcoidosis: clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009 (in Russian).
 125. Kikuchi N., Nunoda S., Serizawa N. et al. Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis. *J. Cardiol. Cases.* 2016; 13 (4): 125–128. DOI: 10.1016/j.jccase.2015.12.008.
 126. ГРЛС. Фломирен: регистрационное удостоверение. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fd35729-ab22-4b2c-a80d-41619164b8b2&t=/ [State Register of Medicines. Flomiren]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fd35729-ab22-4b2c-a80d-41619164b8b2&t= (in Russian).
 127. Moudgil A., Przygodzki R. M., Kher K. K. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21 (2): 281–285. DOI: 10.1007/s00467-005-2086-3.
 128. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 335 (1): 26–33. DOI: 10.1097/maj.0b013e31815d8276.
 129. ГРЛС. Эндоксан: регистрационное удостоверение. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc8c311d-6bae-4a30-b1d2-f4e74e5f3644&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc8c311d-6bae-4a30-b1d2-f4e74e5f3644&t/) [State Register of Medicines. Endoxan]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc8c311d-6bae-4a30-b1d2-f4e74e5f3644&t= (in Russian).
 130. Rabinowitz M.P., Murchison A.P. Orbital sarcoidosis treated with hydroxychloroquine. *Orbit.* 2011; 30 (1): 13–15. DOI: 10.3109/01676830.2010.524268.
 131. Kiedrowicz M., Kacalak-Rzepka A., Bielecka-Grzela S., Maleszka R. [Antimalarial drugs in contemporary dermatologic therapy]. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2011; 57 (1): 38–44. Available at: https://www.researchgate.net/publication/224975968_Antimalarial_drugs_in_contemporary_dermatologic_therapy
 132. ГРЛС. Плаквенил: регистрационное удостоверение. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92eff6a5-c78c-4d28-910b-cdc78986307&t=/ [State Register of Medicines. Plaquenil]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92eff6a5-c78c-4d28-910b-cdc78986307&t= (in Russian).
 133. Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H., Cosio M.G. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (1): 192–197. DOI: 10.1164/ajrccm.160.1.9809024.
 134. Zabel P., Entzian P., Dalhoff K., Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (5): 1665–1669. DOI: 10.1164/ajrccm.155.5.9154873.
 135. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H. et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26 (2): 121–131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946799/>
 136. Popova E.N., Bolevich S.B., Fomin V.V. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis and experience of treatment with pentoxifylline (Vasonite). *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (Suppl. 50): 2491. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=7643>
 137. Бородина Г.Л. Антицитокиновая терапия пентоксифиллином в виде монотерапии и в сочетании с глюкокортикостероидами при саркоидозе органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких.* 2013; (8): 15–20. Доступно на: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658497_99153726.pdf / Borodina G.L. [Anticytokine therapy with pentoxifylline as monotherapy and in combination with glucocorticosteroids in respiratory sarcoidosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2013; (8): 15–20. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658497_99153726.pdf (in Russian).
 138. Костина З.И., Браженко Н.А., Насорина Р.Н. Отдаленные результаты наблюдения за лечеными больными саркоидозом органов дыхания. *Проблемы туберкулеза.* 1995; (3): 34–37. / Kostina Z.I., Brazhenko N.A., Nasorina R.N. [Long-term results of observation of treated patients with respiratory sarcoidosis]. *Problemy tuberkuleza.* 1995; (3): 34–37 (in Russian).
 139. Зубович Г.Л., Абрамовская А.К., Камышников В.С. и др. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания. *Пульмонология.* 1996; (2): 50–54. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3430/2817> / Zubovich G.L., Abramovskaya A.K., Kamyshnikov V.S. et al. [Homeostatic indices in pulmonary sarcoidosis]. *Pul'monologiya.* 1996; (2): 50–54. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3430/2817> (in Russian).
 140. Drent M., Cremers J.P., Jansen T.L., Baughman R.P. Practical eminence and experiencebased recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014; 31 (2): 91–107. Available at: https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/2014_Drent_et_al_Sarcoidosis_anti-TNF.pdf
 141. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (4): 612–618. DOI: 10.1002/acr.20404.
 142. Orandi A.B., Eutsler E., Ferguson C. et al. Sarcoidosis presenting as granulomatous myositis in a 16-year-old adolescent. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14 (1): 59. DOI: 10.1186/s12969-016-0121-5.
 143. Judson M.A., Baughman R.P., Costabel U. et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1296–1307. DOI: 10.1183/09031936.00000914.
 144. Utz J.P., Limper A.H., Kalra S. et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003; 124 (1): 177–185. DOI: 10.1378/chest.124.1.177.
 145. Majjad A., Bezza A., Biyi A. et al. Pulmonary sarcoidosis following etanercept treatment for ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Case Rep. Rheumatol.* 2018; 2018: 9867248. DOI: 10.1155/2018/9867248.
 146. Kim T.K., Kang S.H., Moon H.S. et al. Pulmonary sarcoidosis that developed during the treatment of a patient with Crohn disease by using infliximab. *Ann. Coloproctol.* 2017; 33 (2): 74–77. DOI: 10.3393/ac.2017.33.2.74.
 147. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варгатеф®. Дата утверждения МЗ РФ 10.07.20. Доступно на: https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/vargatef_pil_10-07-2020.pdf / [Instructions for the medical preparation Vargatef. Approval date of the Ministry Health of the Russian Federation July 10, 2020]. Available at: https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/vargatef_pil_10-07-2020.pdf (in Russian).
 148. Flaherty K.R., Wells A. U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
 149. Шмелёв Е.И. Саркоидоз. *Пульмонология и аллергология.* 2004; 13 (2): 3–10. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2004_03.pdf / Shmelev E.I. [Sarcoidosis]. *Pul'monologiya i allergologiya.* 2004; 13 (2): 3–10. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2004_03.pdf (in Russian).
 150. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом. *Проблемы туберкулеза.* 2001; (3): 45–49. / Romanov V.V. Extracorporeal methods in the treatment of patients with sarcoidosis. *Problemy tuberkuleza.* 2001; (3): 45–49 (in Russian).
 151. Баранова О.П., Бакланова О.Э., Войнов В.А., Карчевский К.С. Применение плазмафереза в комплексном лечении больных

- саркоидозом легких. В кн.: Чучалин А.Г., ред. XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов. М.: ДизайнПресс, 2009: 215. / Baranova O.E., Voynov V.A., Karchevsky K.S. [The use of plasmapheresis in the complex treatment of patients with pulmonary sarcoidosis]. In: Chuchalin A.G., ed. [XIX National Congress on respiratory diseases: collection of works]. Moscow: DesignPress, 2009: 215 (in Russian).
152. Смелая Т.В., Сивцевич Н.Н., Жолобов И.М. Экстракорпоральная фармакотерапия при лечении пациентов с различной нозологией. *Медицинский вестник МВД*. 2017; 91 (6): 44–50. / Smelaya T.V., Sivtseva N.N., Zholobov I.M. [Extracorporeal pharmacotherapy for treatment of patients with various nosologies]. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2017; 91 (6): 44–50 (in Russian).
 153. Taimeh Z., Hertz M.I., Shumway S., Pritzker M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Twenty-five years of experience in the USA. *Thorax*. 2016; 71 (4): 378–379. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2015-207497.
 154. Salamo O., Roghaee S., Schweitzer M.D. et al. White donor, younger donor and double lung transplant are associated with better survival in sarcoidosis patients. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 6968. DOI: 10.1038/s41598-018-25144-x.
 155. Meyer K.C. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019; 36 (2): 92–107. DOI: 10.36141/svdlid.v36i2.7163.
 156. Rosenthal D.G., Anderson M.E., Petek B.J. et al. Invasive hemodynamics and rejection rates in patients with cardiac sarcoidosis after heart transplantation. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34 (8): 978–982. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.03.021.
 157. Sawahata M., Shijubo N., Johkoh T. et al. Progression of central-peripheral band and traction bronchiectasis clusters leading to chronic respiratory failure in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Intern. Med.* 2021; 60 (1): 111–116. DOI: 10.2169/internalmedicine.4862-20.
 158. Faverio P., De Giacomi F., Sardella L. et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 1–13. DOI: 10.1186/s12890-018-0643-3.
 159. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735. / Avdeev S.N. [Pulmonary hypertension in sarcoidosis]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735 (in Russian).
 160. Parikh K.S., Dahhan T., Nicholl L. et al. Clinical features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 4061. DOI: 10.1038/s41598-019-40030-w.
 161. Corte T.J., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology*. 2011; 16 (1): 69–77. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01872.x.
 162. Бородина Г.Л. Разработка программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности. *Вестник современной клинической медицины*. 2012; 5 (1): 11–20. Доступно на: http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2012/Issue_1/VSKM_2012_N_1_p11-20.pdf / Borodina G.L. [Developing of medical rehabilitation program and evolution of its efficiency in pulmonary sarcoidosis patients]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2012; 5 (1): 11–20. Available at: http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2012/Issue_1/VSKM_2012_N_1_p11-20.pdf (in Russian).
 163. Niedozytko P. [Rehabilitation of patients with sarcoidosis]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2018; 44 (261): 150–151. Available at: https://www.researchgate.net/publication/324129986_Rehabilitation_of_patients_with_sarcoidosis
 164. Черников А.Ю. Об эффективности медицинской реабилитации больных саркоидозом в общей лечебной сети. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2008; (4): 36–39. / Chernikov A.Yu. [On the effectiveness of medical rehabilitation of patients with sarcoidosis in the general medical network]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2008; (4): 36–39 (in Russian).
 165. Черников А.Ю., Дауров Б.И. Эффективность диспансеризации больных саркоидозом в условиях общей лечебной сети. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 84 (8): 3–5. / Chernikov A.Yu., Daurov B.I. [Efficiency of clinical examination of patients with sarcoidosis in a general medical network]. *Problemy tuberkuloza i bolezney lyogkih*. 2007; 84 (8): 3–5 (in Russian).
 166. Гармаш Ю.Ю. Основные принципы наблюдения за больными саркоидозом. *Российский медицинский журнал*. 2009; (1): 22–23. / Garmash Yu.Yu. [Monitoring of patients with sarcoidosis: basic principles]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; (1): 22–23 (in Russian).

Информация об авторах / Authors Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute,

Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Баранова Ольга Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: dr_baranova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)

Olga P. Baranova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 499-68-40; e-mail: dr_baranova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)

Борисов Сергей Евгеньевич — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохра-

нения города Москвы»; тел.: (903) 777-06-56; e-mail: sebarsik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>)

Sergey E. Borisov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “Moscow City Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (903) 777-06-56; e-mail: sebarsik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>)

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>)

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Aleksandr A. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

Irina Yu. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor, Department of Phthisiopulmonology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Кравченко Наталья Юрьевна — врач-пульмонолог, заведующая организационно-методическим отделом по аллергологии-иммунологии и пульмонологии Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

Natalya Y. Kravchenko, Pulmonologist, Head of the Organizational and Methodological Department for Allergy-Immunology and Pulmonology, State Budgetary Institution “Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow City Department of Healthcare”; tel.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последилового образования, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

Mikhail M. Ilkovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of pulmonology Department of Postgraduate School, Director of Interstitial and Orphan Lung Diseases Research Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of

Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

Ловачева Ольга Викторовна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 681-84-22; e-mail: olga.lovacheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

Ol'ga V. Lovacheva, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Combined Infections, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (495) 681-84-22; e-mail: olga.lovacheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

Малахов Александр Борисович — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

Aleksandr B. Malakhov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatric Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

Маливин Андрей Георгиевич — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 547-83-73; e-mail: maliavin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

Andrey G. Malyavin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (916) 547-83-73; e-mail: maliavin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

Петров Дмитрий Владимирович — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 968-69-47; e-mail: dmitriy@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

Dmitriy V. Petrov, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 968-69-47; e-mail: dmitriy@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

Романов Владимир Викторович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фтизиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (916) 169-84-60; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-3345>)

Vladimir V. Romanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (916) 169-84-60; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-3345>)

Сивкозов Илья Владимирович — к. м. н., заведующий отделением эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (915) 132-27-89; e-mail: grand63@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

Ilya V. Sivokozov, Candidate of Medicine, Head of Department of endoscopy, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (915) 132-27-89; e-mail: grand63@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр

имени А.С.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Mariya V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Соловьева Ирина Павловна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией патологической анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 268-25-26; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>)

Irina P. Solovieva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Pathological Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 268-25-26; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>)

Степанян Игорь Эмильевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, советник директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-code: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

Igor' E. Stepanyan, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-code: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

Терпигорев Станислав Анатольевич — д. м. н., профессор, руководитель отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>; SPIN-code: 9404-3122)

Stanislav A. Terpigorev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>; SPIN-code: 9404-3122)

Тюрин Игорь Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Igor' E. Tyurin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Французевич Лайне Яновна — ассистент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, стажер-исследователь отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

Layne Ya. Frantsuzevich, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation, Intern Researcher, Department of Internal Medicine, Medical Research and Education Center, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Methods of Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Шмелева Наталья Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

Natalia M. Shmeleva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19

А.В.Будневский¹, С.Н.Авдеев², Е.С.Овсянников¹, С.Н.Фейгельман¹ ✉, О.Н.Чопоров¹, А.В.Максимов³, А.В.Перцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 394018, Россия, Воронеж, Университетская площадь, 1

Резюме

Кашель – частое проявление заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019), следовательно, он имеет важную диагностическую ценность. В доступной литературе обнаружено крайне мало сведений, характеризующих звуки кашля у больных COVID-19. **Целью** исследования явился спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19 в сравнении с индуцированным кашлем у здоровых лиц. **Материалы и методы.** Основную (1-ю) группу составили больные COVID-19 ($n = 218$: 48,56 % – мужчины, 51,44 % – женщины; средний возраст – 40,2 (32,4; 50,1) года). Группу сравнения (2-ю) составили здоровые лица ($n = 60$: 50,0 % – мужчины, 50,0 % – женщины; средний возраст – 41,7 (31,2; 53,0) года) с индуцированным кашлем. У каждого пациента проводилась регистрация звуков кашля с последующей цифровой обработкой с помощью алгоритма быстрого преобразования Фурье. Оценивались временно-частотные параметры звуков кашля – продолжительность (мс), отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц), частота максимальной энергии звука (Гц). Указанные параметры определялись как в отношении всего кашля, так и его отдельных фаз звука. **Результаты.** У пациентов 1-й и 2-й групп установлены некоторые достоверные различия параметров кашля. Общая продолжительность кашлевого акта (Т) оказалась значимо меньше у больных COVID-19, в отличие от индуцированного кашля у здоровых лиц (Т = 342,5 (277,0; 394,0) – в 1-й группе; Т (с) = 400,5 (359,0; 457,0) – в группе сравнения; $p = 0,0000$). Также выявлено, что в звуках кашля у больных COVID-19 преобладает энергия более высоких частот (Q) по сравнению с таковой у здоровых (Q = 0,3095 (0,223; 0,454) – в 1-й группе и Q (с) = 0,4535 (0,3725; 0,619) – в группе сравнения; $p = 0,0000$). Максимальная частота энергии звуков кашля (F_{max}) в 1-й группе была достоверно выше, чем у лиц группы сравнения ($F_{max} = 463,0$ (274,0; 761,0) – в 1-й группе; $F_{max} = 347$ (253,0; 488,0) – в группе сравнения; $p = 0,0013$). При этом различий между частотами максимальной энергии звуков кашля отдельных фаз кашлевого акта и продолжительности 1-й фазы кашля не выявлено. **Заключение.** Кашель у больных COVID-19 отличается меньшей продолжительностью и преобладанием энергии высоких частот по сравнению с таковыми у здоровых лиц с индуцированным кашлем.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, кашель, спектральный анализ звуков кашля.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Будневский А.В. и соавт., 2022

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н., Чопоров О.Н., Максимов А.В., Перцев А.В. Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 834–841. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841

Spectral analysis of cough sounds of patients with COVID-19

Andrey V. Budnevsky¹, Sergey N. Avdeev², Evgeniy S. Ovsyannikov¹, Sofia N. Feygelman¹ ✉, Oleg N. Choporov¹, Alexey V. Maximov³, Alexander V. Pertsev¹

¹ State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Voronezh State University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation: Universitetskaya pl. 1, Voronezh, 394018, Russia

Abstract

Cough is a frequent manifestation of COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019), therefore, it has an important diagnostic value. There is little information about the characteristics of cough of COVID-19 patients in the literature. To perform a spectral analysis of cough sounds in COVID-19 patients in comparison with induced cough of healthy individuals. **Methods.** The main group consisted of 218 COVID-19 patients (48.56% – men, 51.44% – women, average age 40.2 (32.4; 50.1) years). The comparison group consisted of 60 healthy individuals (50.0% men, 50.0% women, average age 41.7 (31.2; 53.0) years) who were induced to cough. Each subject had a cough sound recorded, followed by digital processing using a fast Fourier transform algorithm. The temporal-frequency parameters of cough sounds were evaluated: duration (ms), the ratio of the energy of low and

medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz), the frequency of the maximum sound energy (Hz). These parameters were determined in relation to both the entire cough and individual phases of the cough sound. **Results.** Significant differences were found between some cough parameters in the main group and in the comparison group. The total duration of the coughing act was significantly shorter in patients with COVID-19, in contrast to the induced cough of healthy individuals ($T = 342.5 (277.0; 394.0)$ – in the main group; $T (c) = 400.5 (359.0; 457.0)$ – in the comparison group; $p = 0.0000$). In addition, it was found that the cough sounds of COVID-19 patients are dominated by the energy of higher frequencies as compared to the healthy controls ($Q = 0.3095 (0.223; 0.454)$ – in the main group; $Q (c) = 0.4535 (0.3725; 0.619)$ – in the comparison group; $p = 0.0000$). The maximum frequency of cough sound energy in the main group was significantly higher than in the comparison group ($F_{\max} = 463.0 (274.0; 761.0)$ – in the main group; $F_{\max} = 347 (253.0; 488.0)$ – in the comparison group; $p = 0.0013$). At the same time, there were no differences between the frequencies of the maximum energy of cough sound of the individual phases of cough act and the duration of the first phase. **Conclusion.** The cough of patients with COVID-19 is characterized by a shorter duration and a predominance of high-frequency energy compared to the induced cough of healthy individuals.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, cough, spectral analysis of cough sounds.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical examination. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Each participant gave written informed consent to participate in the study.

© Budnevsky A.V. et al., 2022

For citation: Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N., Choporov O.N., Maximov A.V., Pertsev A.V. Spectral analysis of cough sounds of patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 834–841 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841

Пандемия COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) – заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией, на данный момент является крупнейшей пандемией XXI века, унесшей миллионы жизней. Изначально заболевание возникло в китайском городе Ухань и называлось уханьской вирусной пневмонией [1]. Сообщение о вспышке COVID-19 в Китае впервые было получено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 31.12.19, а 30.01.20 ВОЗ объявлено о чрезвычайной ситуации в мировом здравоохранении, т. к. заболевание активно распространялось во многих странах. Уже 11.03.20 была объявлена пандемия COVID-19 [2].

COVID-19 – это инфекционное заболевание, вызываемое РНК-вирусом SARS-CoV-2 семейства *Coronaviridae*. Клиническая картина заболевания варьируется от бессимптомных форм (50 % случаев) до тяжелой пневмонии с летальным исходом. Самыми частыми симптомами являются лихорадка, кашель, одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке [3]. Помимо респираторного тракта, у некоторых пациентов отмечается поражение сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, центральной нервной системы и др. [4].

Одним из основных симптомов COVID-19 является кашель, доставляющий выраженный дискомфорт пациенту и окружающим и способствующий распространению инфекции. Кашель чаще сухой или малопродуктивный, а при присоединении бактериальной инфекции может характеризоваться продукцией мокроты слизисто-гнойного или гнойного характера [5].

Кашель является проявлением различных заболеваний дыхательной системы – бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), остро или хронического бронхита, ларинготрахеита и др. Иногда кашель может быть вызван внереспираторными причинами, например, наличием инородного тела в слуховом проходе, гастроэзофагеальным рефлюксом, левожелудочковой сердечной недостаточностью, у некоторых пациентов – приемом ингибиторов ангиотензинпревраща-

ющего фермента [6]. По длительности выделяются острый (≤ 3 нед.), подострый (4–8 нед.) и хронический (> 8 нед.) периоды. Примерами заболеваний, при которых наблюдается острый кашель, являются острый бронхит, большинство ОРВИ. Подострый кашель наблюдается при коклюше и паракоклюше. Хронический кашель является частым проявлением ХОБЛ, БА, синдрома постназального затека, гастроэзофагеального рефлюкса [7].

Кашель – это физиологический рефлекторный акт, способствующий освобождению дыхательных путей от патологического секрета, пыли, инородных частиц и др., вызывающих раздражение кашлевых рецепторов. Большая часть кашлевых рецепторов располагается в верхних и нижних дыхательных путях, также они встречаются в пищеводе, желудке, перикарде, диафрагме [8]. По чувствительным ветвям блуждающего нерва стимулы от кашлевых рецепторов передаются в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. При участии полисинаптических связей ретикулярной формации происходит реакция мышц-эффекторов после воздействия на них стимулов эфферентных нервов [9]. С точки зрения биомеханики кашлевой акт состоит из 3 фаз:

- инспираторной;
- компрессионной;
- экспираторной.

Сначала происходит глубокий короткий вдох, который сопровождается спазмом мышц гортани и голосовой щели, повышением тонуса мускулатуры бронхов. Затем брюшные мышцы и диафрагма резко сокращаются со стремительным выдохом через рот. Вместе со струей воздуха из бронхолегочной системы удаляются капельки слизи, пыль, чужеродные частицы.

Движение воздуха в респираторном тракте приводит к вибрации голосовых связок, что способствует возникновению характерных кашлевых звуков [10].

Звуки кашля могут иметь значимую диагностическую и дифференциально-диагностическую ценность в отношении заболеваний, сопровождающихся кашлевым синдромом, например, БА, ХОБЛ, ларинготрахеита, пневмонии и т. д.

В доступной литературе обнаружено крайне мало сведений о характеристиках звуков кашля у больных COVID-19.

Целью исследования явился спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19 в сравнении с таковыми у здоровых лиц с индуцированным кашлем.

Материалы и методы

Основную группу составили пациенты ($n = 218$: 48,56 % – мужчины, 51,44 % – женщины; возраст – 40,2 (32,4; 50,1) года) с COVID-19 среднетяжелой степени с поражением легких < 25 % по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки без предшествующих хронических заболеваний респираторного тракта, получавшие стационарное лечение в ковидном отделении Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница № 2 имени К.В.Федяевского» в период с сентября по декабрь 2021 г.

Группу сравнения составили здоровые лица ($n = 60$: 50,0 % – мужчины, 50,0 % – женщины; возраст – 41,7 (31,2; 53,0) года). Пациенты 1-й и 2-й групп не различались по полу и возрасту.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки продолжительности кашлевого акта и распределения звуковой энергии по частотам использовался неинвазивный метод регистрации и анализа звуков кашля – спектральная туссофонобарография (СТФБГ) [11]. С помощью микрофона осуществлялась запись звуков кашля у предварительно проинструктированного пациента. Его усаживали за стол, на котором стоял микрофон. С помощью специального кронштейна микрофон располагался на расстоянии 15–20 см от лица пациента.

У больных COVID-19 регистрировался спонтанный кашель. У здоровых лиц кашель индуцировался

с помощью ингаляции раствора лимонной кислоты в концентрации 20 г / л, после чего производилась его регистрация [12].

Анализ зарегистрированных в свободном акустическом поле звуков кашля проводился с помощью компьютерной программы *Sound Forge 15* (MAGIX Software GmbH, Германия). Кашлевые каскады (при наличии) были разделены на отдельные кашлевые акты. Громкость была нормализована до 6 дБ. Частота сэмпирования составила 48 000 Гц. Каждый кашлевой акт был разделен на 3 фазы по следующему принципу (см. рис. 1):

- переход между 1-й и 2-й фазой характеризуется снижением амплитуды звуковой волны на ≥ 50 % в пределах 20 мс;
- переход между 2-й и 3-й фазой характеризуется повышением амплитуды звуковой волны на ≥ 50 % в пределах 20 мс.

Характеристика фаз кашлевого акта:

- 1-я фаза – быстрый выход воздуха под давлением из открывшейся голосовой щели;
- 2-я фаза – прохождение воздушного потока через голосовую щель;
- 3-я фаза (непостоянная) – задержка воздушного потока вследствие закрытия голосовой щели, сопровождающаяся вибрацией голосовых связок [13].

Спектральный анализ звуков кашля проводился с помощью алгоритма быстрого преобразования Фурье. Оценивались следующие временно-частотные параметры:

- продолжительность кашля (T) и каждой фазы по отдельности (T_1, T_2, T_3), мс;
- отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) кашлевого акта полностью (Q) и каждой фазы в отдельности (Q_1, Q_2, Q_3);
- частота максимальной энергии звука кашлевого акта полностью (F_{max}) и каждой фазы по отдельности ($F_{max1}, F_{max2}, F_{max3}$), Гц.

Затем с помощью пакета программ *Statgraphics Centurion-18* (Statgraphics Technologies, Inc., США) проводилась математическая и статистическая обработка

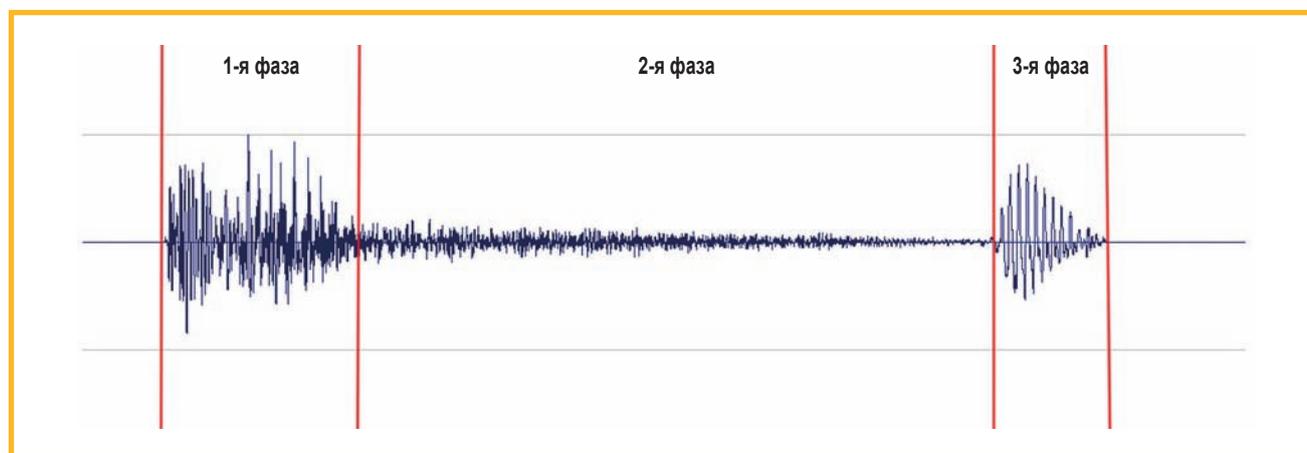


Рис. 1. Визуальное разделение аудиограммы кашля на фазы
Figure 1. Visual separation of phases in the cough audiogram

полученных данных. При помощи нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии оценивалась нормальность распределения. Численные показатели параметров кашля были представлены в виде медианы, в скобках указывались 25-й и 75-й перцентили.

Для сравнения двух выборок по количественным показателям использовался ранговый критерий U-теста Манна–Уитни. При $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты

В таблице приведены результаты сравнительного анализа исследуемых параметров звуков кашля у пациентов 1-й и 2-й групп.

Выявлено, что имеются выраженные различия в продолжительности кашлевого акта (см. рис. 2). У здоровых пациентов индуцированный кашель оказался более длительным, чем у больных COVID-19. Продолжительность 2-й и 3-й фаз также была больше у лиц группы сравнения. При этом достоверных различий в продолжительности 1-й фазы кашля не обнаружено.

Наблюдались выраженные различия значений коэффициента Q между пациентами 1-й и 2-й групп (см. рис. 3). Выявлено, что в звуках кашля при COVID-19 преобладает энергия высоких частот не только во всем кашлевом акте, но и во всех 3 фазах по отдельности. В отношении Q и Q₂ это возможно объяснить наличи-

ем отека стенок нижних дыхательных путей, элементами бронхоспазма и / или избыточной продукцией слизи. Требуется дальнейшее изучение выявленного феномена.

Частота максимальной энергии звуков кашля у больных 1-й группы оказалась достоверно выше таковой у пациентов группы сравнения. Значимых различий в частотах с максимальной энергией звука 1-й, 2-й и 3-й фаз кашля по отдельности не выявлено (см. рис. 4). Однако выявлялась тенденция к повышению частоты максимальной энергии звука во 2-й фазе кашля у больных 1-й группы в сравнении с индуцированными кашлем у здоровых.

Обсуждение

Индуцированный кашель у здоровых лиц и кашель у больных COVID-19 различаются по временно-частотным параметрам, что может иметь определенную диагностическую и дифференциально-диагностическую ценность. Кашель при COVID-19 характеризуется меньшей продолжительностью и преобладанием более высоких частот по сравнению с таковыми показателями при индуцированном кашле у здоровых лиц.

Ранее проводилось исследование с применением метода СТФБГ для оценки обратимости бронхообструкции у больных БА. Обследованы больные БА ($n = 36$: 24 женщины, 12 мужчин), давность заболевания > 15 лет. Группу сравнения составили лица

Таблица
Сравнительный анализ исследуемых параметров звуков кашля у пациентов 1-й и 2-й групп
Table
Comparative analysis of the studied parameters of cough sounds in the main group and the comparison group

Параметр	1-я группа	2-я группа	p
	n = 218	n = 60	
T, мс	342,5 (277,0; 394,0)	400,5 (359,0; 457,0)	0,0000
T ₁ , мс	45,0 (36,0; 57,0)	45,5 (37,5; 54,0)	0,9111
T ₂ , мс	227,5 (190,0; 274,0)	264,0 (203,0; 326,5)	0,0095
T ₃ , мс	81,0 (61,0; 113,0)	103,5 (72,0; 133,0)	0,0046
Q	0,3095 (0,223; 0,454)	0,4535 (0,3725; 0,619)	0,0000
Q ₁	0,392 (0,261; 0,564)	0,4565 (0,329; 0,7415)	0,0183
Q ₂	0,2035 (0,121; 0,313)	0,295 (0,2225; 0,414)	0,0000
Q ₃	0,736 (0,479; 1,174)	1,0065 (0,7745; 1,2115)	0,0005
F _{max} , Гц	463,0 (274,0; 761,0)	347 (253,0; 488,0)	0,0013
F _{max1} , Гц	440,0 (284,0; 619,0)	397,5 (266,5; 555,0)	0,1862
F _{max2} , Гц	851,0 (374,0; 1507,0)	711,0 (202,5; 1519,0)	0,0764
F _{max3} , Гц	313,0 (240,0; 400,0)	318,5 (226,0; 431,5)	0,6109

Примечание: T – общая продолжительность кашлевого акта; T₁ – продолжительность 1-й фазы кашля; T₂ – продолжительность 2-й фазы кашля; T₃ – продолжительность 3-й фазы кашля; Q – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) всего кашлевого акта; Q₁ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 1-й фазы кашля; Q₂ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 2-й фазы кашля; Q₃ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 3-й фазы кашля; F_{max} – частота максимальной энергии всего звука кашлевого акта; F_{max1} – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля; F_{max2} – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля; F_{max3} – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля.

Note: T, the total duration of the cough act; T₁, the duration of the 1st phase of the cough; T₂, the duration of the 2nd phase of the cough; T₃, the duration of the 3rd phase of the cough; Q, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the entire cough act; Q₁, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 1st phase of cough; Q₂, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 2nd phase of cough; Q₃, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 3rd phase of cough; F_{max}, the frequency of the maximum energy of the entire sound of the cough act; F_{max1}, the frequency of the maximum sound energy of the 1st phase of cough; F_{max2}, the frequency of the maximum sound energy of the 2nd phase of cough; F_{max3}, the frequency of the maximum sound energy of the 3rd phase cough.

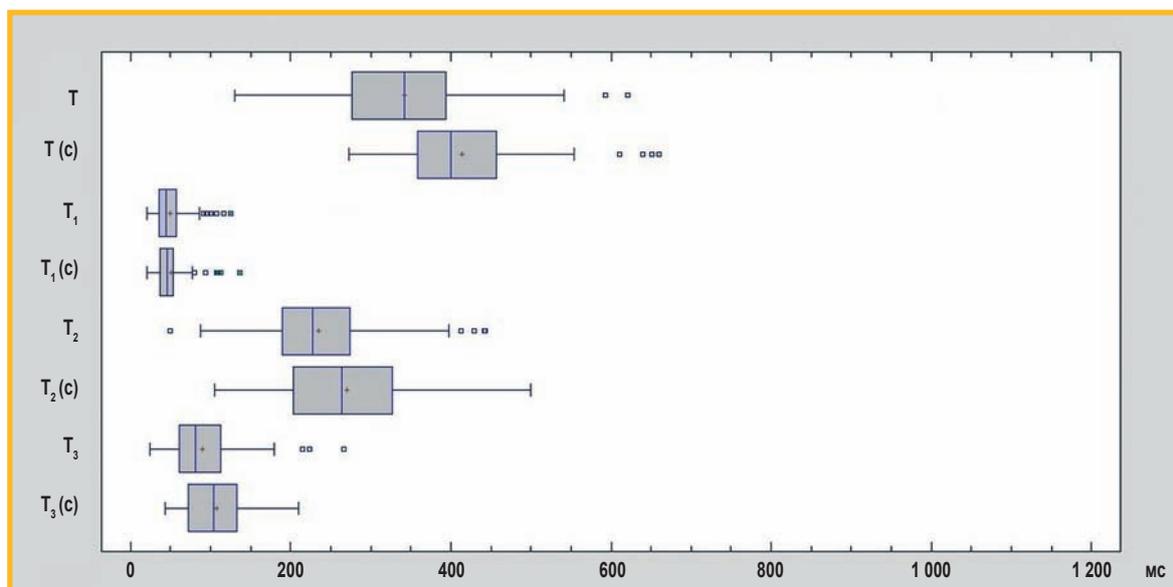


Рис. 2. Сравнение показателей продолжительности кашля и его отдельных фаз у здоровых лиц и больных COVID-19
 Примечание: по оси ординат: T – продолжительность кашлевого акта в 1-й группе; T (c) – продолжительность кашлевого акта в группе сравнения; T₁ – продолжительность 1-й фазы кашля в 1-й группе; T₁ (c) – продолжительность 1-й фазы кашля в группе сравнения; T₂ – продолжительность 2-й фазы кашля в 1-й группе; T₂ (c) – продолжительность 2-й фазы кашля в группе сравнения; T₃ – продолжительность 3-й фазы кашля в 1-й группе; T₃ (c) – продолжительность 3-й фазы кашля в группе сравнения; по оси абсцисс: продолжительность (мс).

Figure 2. Comparison of duration of cough and its individual phases in healthy controls and in patients with COVID-19
 Note: On the ordinate axis: T, duration of the cough act in the main group; T (c), duration of the cough act in the comparison group; T₁, duration of the 1st phase of cough in the main group; T₁ (c), duration of the 1st phase of cough in the comparison group; T₂, duration of the 2nd phase of cough in the in the main group; T₂ (c), duration of the 2nd phase of cough in the comparison group; T₃, duration of the 3rd phase of cough in the main group; T₃ (c), duration of the 3rd phase of cough in the comparison group; On the abscissa axis: duration in ms.

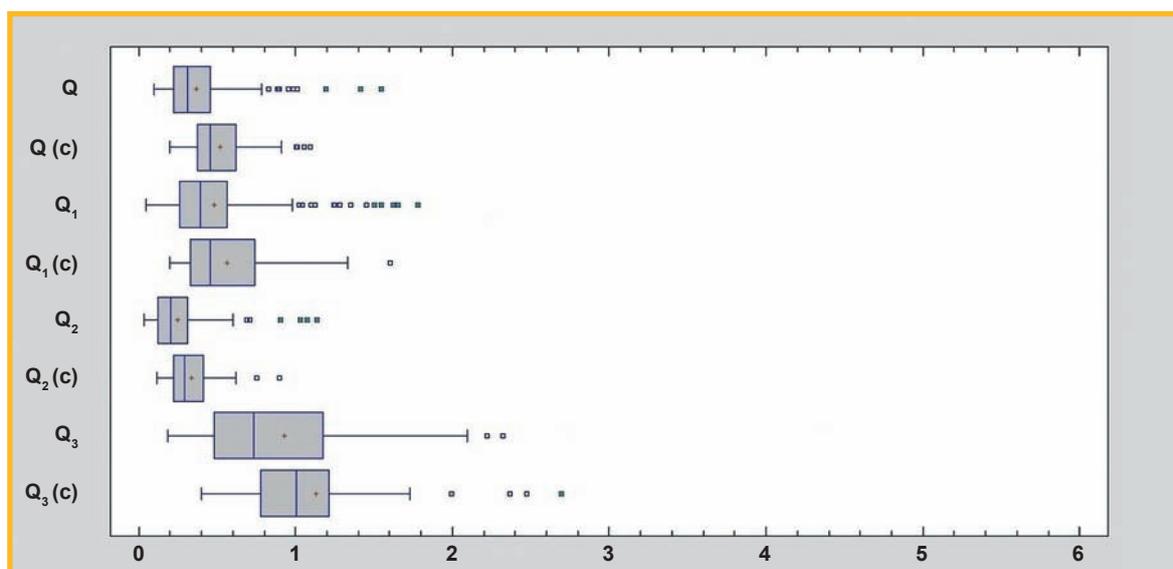


Рис. 3. Сравнение коэффициентов Q, Q₁, Q₂, Q₃ у здоровых лиц и больных COVID-19
 Примечание: по оси ординат: Q – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) кашлевого акта в 1-й группе; Q (c) – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) кашлевого акта в группе сравнения; Q₁ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 1-й фазы кашля в 1-й группе; Q₁ (c) – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 1-й фазы кашля в группе сравнения; Q₂ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 2-й фазы кашля в 1-й группе; Q₂ (c) – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 2-й фазы кашля в группе сравнения; Q₃ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 3-й фазы кашля в 1-й группе; Q₃ (c) – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 3-й фазы кашля в группе сравнения; по оси абсцисс – числовые показатели коэффициента Q.

Figure 3. Comparison of Q, Q₁, Q₂, Q₃ coefficients in healthy controls and in patients with COVID-19
 Note: On the ordinate axis: Q, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the cough act in the main group; Q (c), the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the cough act in the comparison group; Q₁, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 1st phase of cough in the main group; Q₁ (c), the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 1st phase of cough in the comparison group; Q₂, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 2nd phase of cough in the main group; Q₂ (c), the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 2nd phase of cough in the comparison group; Q₃, the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 3rd phase of cough in the main group; Q₃ (c), the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6 000 Hz) of the 3rd phase of cough in the comparison group; on the abscissa axis: values of the Q coefficient.

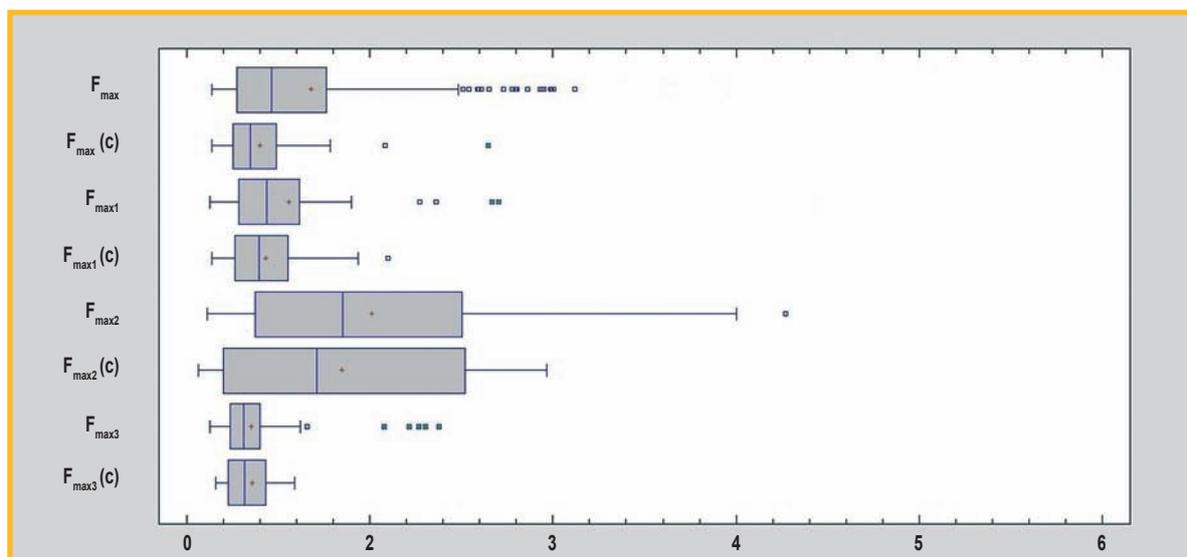


Рис. 4. Сравнение максимальной частоты энергии звуков кашля у здоровых лиц и больных COVID-19

Примечание: по оси ординат: F_{\max} – частота максимальной энергии звука кашлевого акта в 1-й группе; $F_{\max}(c)$ – частота максимальной энергии звука кашлевого акта в группе сравнения; $F_{\max1}$ – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля в 1-й группе; $F_{\max1}(c)$ – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля в группе сравнения; $F_{\max2}$ – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля в 1-й группе; $F_{\max2}(c)$ – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля в группе сравнения; $F_{\max3}$ – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля в 1-й группе; $F_{\max3}(c)$ – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля в группе сравнения; по оси абсцисс: числовые показатели частоты максимальной энергии звуков кашля (Гц); $\times 1\,000$.

Figure 4. Comparison of the maximum frequency of the cough sound energy in healthy controls and in patients with COVID-19

Note: On the ordinate axis: F_{\max} , the frequency of the maximum sound energy of the cough act in the main group; $F_{\max}(c)$, the frequency of the maximum sound energy of the cough act in the comparison group; $F_{\max1}$, the frequency of the maximum sound energy of the 1st phase of cough in the main group; $F_{\max1}(c)$, is the frequency of the maximum sound energy of the 1st phase of cough in the comparison group; $F_{\max2}$, frequency of maximum sound energy of the 2nd phase of cough in the main group; $F_{\max2}(c)$, frequency of maximum sound energy of the 2nd phase of cough in the comparison group; $F_{\max3}$, frequency of maximum sound energy of the 3rd phase of cough in the main group; $F_{\max3}(c)$, frequency the maximum sound energy of the 3rd phase of cough in the comparison group. On the abscissa axis: frequency of the maximum energy of the cough sound in $\text{Hz} \times 1\,000$.

($n = 38$: 16 мужчин и 22 женщины) без заболеваний органов дыхания. У всех пациентов проводилась СТФБГ, перед этим подробно описано правильное выполнение маневра кашля.

Спектральный анализ звуков кашля проводился совместно с пиклофлоуметрией до и через 15 мин после ингаляции 400 мкг фенотерола. Выявлено, что кашель у больных БА является более высокочастотным по сравнению с таковым у здоровых лиц как до, так и после ингаляции короткодействующего β -агониста адренорецепторов [11], что с учетом полученных данных в настоящем исследовании подтверждает догадку о том, что при COVID-19 могут наблюдаться элементы бронхиальной обструкции, однако это требует дальнейшего изучения.

Также с применением СТФБГ были обследованы больные ХОБЛ 2-й стадии ($n = 69$: 54 мужчины, 15 женщин; возраст – 52,4 (44,2; 66,1) года). У всех пациентов проводилась фибробронхоскопия, на основании которой обследуемые были распределены в 2 подгруппы – лица с чрезмерным образованием бронхиального секрета ($n = 30$) и с отсутствием такового ($n = 39$). На основании полученных данных выявлены значимые различия по временно-частотным параметрам продуктивного и непродуктивного кашля у больных ХОБЛ. При продуктивном кашле преобладала энергия низких и средних частот, в отличие от непродуктивного кашля, звук которого характеризуется более высокими частотами [10].

За рубежом также проводятся исследования по изучению возможного применения спектрального анализа звуков кашля в диагностике и оценке эффектив-

ности лечения заболеваний дыхательной системы. *N. Melek Manshoury et al.* на основе спектрального анализа звуков кашля при помощи нейронных сетей проведена диагностика COVID-19. Сделан вывод о том, что кашель при COVID-19 можно отличить от такового при других заболеваниях методом выделения признаков и классификации. В качестве эффективного метода выделения признаков выбран спектральный анализ звуков кашля, основанный на преобразовании Фурье и кепстральных коэффициентах мел-частоты. Из методов классификации к обработанным сигналам был применен алгоритм опорных векторов. Чувствительность и специфичность описанной методики в диагностике кашля при COVID-19 составила 98,6 и 91,7 % соответственно [13].

Однако важно понимать, что использование нейронных сетей даже при условии качественного обучения и получения высокоточных результатов все же не позволяет получать главного – конкретных параметров и характеристик, на основании которых можно было бы дифференцировать кашель.

Заключение

Данное исследование направлено на улучшение диагностики COVID-19 с помощью метода спектрального анализа звуков кашля у больных. Достоверные различия отдельных параметров звуков кашля (продолжительность, отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц), частота максимальной энергии звука) позволяют объективно дифференцировать кашель

при новой коронавирусной инфекции от других заболеваний, проявляющихся кашлевым синдромом, в т. ч. нереспираторной этиологии.

Перспективными направлениями продолжения исследования являются сравнительный анализ звуков кашля у больных COVID-19 и кашля при БА, ХОБЛ, а также выявление различий или отсутствия таковых при анализе отдельных кашлевых толчков в каскадах кашля, расширение набора исследуемых параметров звука и др.

СТФБГ – это перспективный метод диагностики, который возможно использовать для диагностики и контроля над проводимой терапией не только при COVID-19, но и при других заболеваниях, проявляющихся кашлем. Благодаря спектральному анализу оцениваются временно-частотные характеристики звука кашля, которые при различных заболеваниях могут иметь свои особенности.

Данный метод открывает новые возможности при диагностике заболеваний, проявляющихся кашлем, и объективной оценке эффективности проводимого лечения на основе индивидуального подхода.

Литература

- Yüce M., Filiztekin E., Özkaya K.G. COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Biosens. Bioelectron.* 2021; 172: 112752. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112752.
- Liu Y.C., Kuo R.L., Shih S.R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed. J.* 2020; 43 (4): 328–333. DOI: 10.1016/j.bj.2020.04.007.
- Berekaa M.M. Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *Front Biosci (Elite Ed.)*. 2021; 13 (1): 117–139. DOI: 10.2741/874.
- Majumder J., Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23 (1): 14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
- Song W.J., Hui C.K.M., Hull J.H. et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (5): 533–544. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9.
- De Blasio F., Virchow J.C., Polverino M. et al. Cough management: a practical approach. *Cough.* 2011; 7 (1): 7. DOI: 10.1186/1745-9974-7-7.
- Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 1.
- Visca D., Beghè B., Fabbri L.M. et al. Management of chronic refractory cough in adults. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 81: 15–21. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.008.
- Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
- Овсянников Е.С., Стасюк О.Н. Оценка продуктивности кашля у больных хронической обструктивной болезнью легких и вентральными грыжами с применением спектральной туссофонобарографии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013; 7 (1): 99. Доступно на: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4236.pdf>
- Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В. и др. Спектральная туссофонобарография – метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2003; (6): 32–36. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2589/2021>
- Morice A.H., Kitt M.M., Ford A.P. et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900439. DOI: 10.1183/13993003.00439-2019.
- Melek Manshouri N. Identifying COVID-19 by using spectral analysis of cough recordings: a distinctive classification study. *Cogn. Neurodyn.* 2022; 16 (1): 239–253. DOI: 10.1007/s11571-021-09695-w.

Поступила: 21.04.22

Принята к печати: 04.10.22

References

- Yüce M., Filiztekin E., Özkaya K.G. COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Biosens. Bioelectron.* 2021; 172: 112752. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112752.
- Liu Y.C., Kuo R.L., Shih S.R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed. J.* 2020; 43 (4): 328–333. DOI: 10.1016/j.bj.2020.04.007.
- Berekaa M.M. Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *Front Biosci (Elite Ed.)*. 2021; 13 (1): 117–139. DOI: 10.2741/874.
- Majumder J., Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23 (1): 14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
- Song W.J., Hui C.K.M., Hull J.H. et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (5): 533–544. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9.
- De Blasio F., Virchow J.C., Polverino M. et al. Cough management: a practical approach. *Cough.* 2011; 7 (1): 7. DOI: 10.1186/1745-9974-7-7.
- Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a guide]. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 1 (in Russian).
- Visca D., Beghè B., Fabbri L.M. et al. Management of chronic refractory cough in adults. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 81: 15–21. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.008.
- Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
- Ovsyannikov E.S., Stasyuk O.N. [Evaluation of cough productivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ventral hernias using spectral tussophonography]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2013; 7 (1): 93. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4236.pdf> (in Russian).
- Semenkova G.G., Provotorov V.M., Sychev V.V., et al. [Spectral tussophonography is a method for assessing the reversibility of bronchial obstruction in patients with bronchial asthma]. *Pulmonology.* 2003; (6): 32–36. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2589/2021> (in Russian).
- Morice A.H., Kitt M.M., Ford A.P. et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900439. DOI: 10.1183/13993003.00439-2019.
- Melek Manshouri N. Identifying COVID-19 by using spectral analysis of cough recordings: a distinctive classification study. *Cogn. Neurodyn.* 2022; 16 (1): 239–253. DOI: 10.1007/s11571-021-09695-w.

Received: April 21, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)
 Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Bur-

denko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Овсянников Евгений Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

Evgeniy S. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

Фейгельман Софья Николаевна — ординатор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: s.feygelman@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-6044>)

Sofia N. Feygelman, Ordinator, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: s.feygelman@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-6044>)

Чопоров Олег Николаевич — д. т. н., профессор, проректор по цифровой трансформации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 210-49-71; e-mail: onchoporov@vrmgmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>)

Oleg N. Choporov, Doctor of Engineering, Professor, Vice-Rector for Digital Transformation, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 210-49-71; e-mail: onchoporov@vrmgmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>)

Максимов Алексей Владимирович — старший преподаватель кафедры цифровых технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (473) 220-83-84; e-mail: maksimov_alexey@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3682-4891>)

Alexey V. Maximov, Senior Lecturer, Department of Digital Technologies, Voronezh State University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (473) 220-83-84; e-mail: maksimov_alexey@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3682-4891>)

Перцев Александр Владимирович — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473)263-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>)

Alexander V. Pertsev, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>)

Участие авторов

Будневский А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

Овсянников Е.С. — статистическая обработка, написание и редактирование текста

Фейгельман С.Н. — сбор и обработка материала, написание текста

Чопоров О.Н. — статистическая обработка, редактирование текста

Максимов А.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Перцев А.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Budnevsky A.V. — research concept and design, text editing

Avdeev S.N. — research concept and design, text editing

Ovsyannikov E.S. — statistical analysis, text writing and editing

Feygelman S.N. — collecting and processing the material, text writing

Choporov O.N. — statistical analysis, text editing

Maximov A.V. — collecting and processing the material, text writing

Pertsev A.V. — collecting and processing the material, text writing

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после перенесенной новой коронавирусной инфекции

З.С.Валиева¹✉, М.К.Барковская¹, А.А.Ткачева¹, Т.В.Мартынюк^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Глобальный кризис в области здравоохранения, вызванный пандемией COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), унесшей > 3,5 млн жизней, продолжается. Наиболее тяжело COVID-19 протекает у коморбидных пациентов, особенно с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Пристальное внимание приковано к пациентам с такой редкой патологией, как легочная артериальная (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая (ХТЭЛГ) легочная гипертензия. В настоящее время данные о течении COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ ограничены, в основном это описание клинических случаев или небольших серий. **Целью** данного исследования является описание течения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (НКИ), у пациентов с ранее верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 92$) с установленным диагнозом ХТЭЛГ, которые наблюдаются в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У части пациентов ($n = 62$; средний возраст – $55,8 \pm 14,8$ года; 62 % – женщины), в анамнезе отмечена перенесенная доказанная НКИ. **Результаты.** Продолжительность течения COVID-19 составила 14 (10; 30) дней. Клиническая картина COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ характеризовалась лихорадкой, общей слабостью, аносмией, одышкой. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки верифицировано развитие вирусной пневмонии в основном (54,2 %) с поражением < 25 % объема легких (I стадия по данным компьютерной томографии). На момент заболевания COVID-19 большинство пациентов (92 %) принимали специфическую терапию, преимущественно риоцигуат в среднесуточной дозе $5,75 \pm 2,2$ мг. Все пациенты получали антикоагулянтную терапию. Необходимости в длительной респираторной поддержке и летальных случаев в изучаемой группе не зарегистрировано. **Заключение.** По данным небольших пилотных исследований продемонстрированы относительно благоприятные исходы НКИ у пациентов с ХТЭЛГ, что можно связать с протективными эффектами постоянной антикоагулянтной и специфической терапии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Валиева З.С. и соавт., 2022

Для цитирования: Валиева З.С., Барковская М.К., Ткачева А.А., Мартынюк Т.В. Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Пulьмонология*. 2022; 32 (6): 842–848. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-842-848

The clinical course of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after COVID-19

Zarina S. Valieva¹✉, Marianna K. Barkovskaya¹, Alina A. Tkacheva¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

¹ A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. 3rd Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) caused more than 3.5 million deaths all over the world. Patients who have underlying comorbidity, such as cardiovascular and pulmonary diseases have shown worse prognosis. In view of this, undivided attention was focused on patients with such rare conditions as pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). There is currently limited data available regarding COVID-19 infection in CTEPH patients. The available data are mostly case studies or small case series. **The aim** of this publication was to describe the course of COVID-19 in patients with previously diagnosed CTEPH. **Methods.** The study included 92 patients with an established diagnosis of CTEPH, who were managed in the Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation. 62 patients with CTEPH and confirmed COVID-19 were enrolled, including 62% women. The mean age was 55.8 ± 14.8 years. Results. The duration of COVID-19 was 14 [10; 30] days. The fever, general weakness, anosmia, and dyspnea were the most frequent presentations at diagnosis of COVID-19 in CTEPH patients. According to the multispiral

computed tomography (CT) chest scans, more than half of the patients (54.2%) had mild disease (category CT-1). Most of the patients were under specific therapy (92%), mainly riociguat at an average daily dose of 5.75 ± 2.2 mg/day. All patients received anticoagulants. No need for long-term respiratory support and no lethal outcomes were registered in the study group. **Conclusion.** Small pilot studies demonstrated favorable clinical course of COVID-19 in CTEPH patients. This finding could be explained by the protective effect of anticoagulation and specific treatment.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Ethical expertise. Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Valieva Z.S. et al., 2022

For citation: Valieva Z.S., Barkovskaya M.K., Tkacheva A.A., Martynyuk T.V. The clinical course of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 842–848 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-842-848

Возбудитель COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) – SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*) – впервые обнаружен в Ухане (Китай) в конце 2019 г. Вирус передается в основном воздушно-капельным путем. В большинстве случаев заболевание протекает с легкими симптомами – лихорадкой, сухим кашлем, слабостью и болью в мышцах, но у лиц пожилого возраста или с ослабленным иммунитетом и сопутствующими заболеваниями вирус приводит к опасным для жизни осложнениям в виде пневмонита, острой дыхательной недостаточности, сепсиса и септического шока.

Глобальный кризис в области здравоохранения, вызванный пандемией COVID-19, унесшей > 3,5 млн жизней, продолжается. Общий уровень летальности от COVID-19 составляет $\approx 1\%$, около 3–20% заболевших COVID-19 нуждаются в госпитализации [1, 2], у значительной части которых ($\approx 10\text{--}30\%$) требуется проведение интенсивной терапии [3–5]. Все это создает большую нагрузку на государственную систему здравоохранения.

Наиболее тяжело COVID-19 протекает у коморбидных пациентов, особенно с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями [6]. Особое внимание уделяется пациентам с такой редкой патологией, как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Это прекапиллярные формы легочной гипертензии (ЛГ), при которых морфологические изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правого желудочка и сердечной недостаточности. При ХТЭЛГ имеется тромботический субстрат, который создает хроническую обструкцию крупных / средних легочных артерий, а также подобные ЛАГ проявления дистальной васкулопатии. При пневмонии у пациентов данной категории течение заболевания усугубляется, во всех случаях требуются быстрая диагностика и немедленное начало эффективного лечения. Таким пациентам рекомендуется вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции [7–9].

В начале пандемии высказывались опасения относительно предполагаемого высокого риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ. Однако в опубликованных на сегодняшний день сериях наблюдений пациентов с ХТЭЛГ и COVID-19 установ-

лены благоприятные клинические исходы. При этом сделаны следующие выводы, которые могли бы объяснить небольшое число зарегистрированных случаев и благоприятные исходы COVID-19 у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ:

- хронический воспалительный статус, связанный с патобиологией ремоделирования легочных сосудов, а также сниженная экспрессия трансмембранного рецептора вируса SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) – при ЛАГ могут способствовать уменьшению «цитокинового шторма» и снижению проникновения вируса при ЛАГ;
- антикоагулянты, используемые при ХТЭЛГ, могут обеспечить защитный эффект от широко распространенной протромботической среды при COVID-19;
- специфические препараты для лечения ЛАГ могут оказывать благотворное влияние на развитие пневмонита и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при новой коронавирусной инфекции (НКИ) за счет либо гемодинамического, либо противовоспалительного механизмов.

В настоящее время данные о течении COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ ограничены, в основном это описание клинических случаев или небольших серий.

Целью исследования явилось описание течения НКИ у пациентов с ранее верифицированным диагнозом ХТЭЛГ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 92$) с установленным диагнозом ХТЭЛГ, наблюдаемые специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У части пациентов ($n = 62$; средний возраст – $55,8 \pm 14,8$ года; 62% – женщины) в анамнезе отмечена перенесенная доказанная НКИ. У 38% пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена РНК SARS-CoV-2, у 32% – наличие антител к SARS-CoV-2 на начало заболевания, у 30% – отрицательный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и антитела на момент начала заболевания.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Длительность течения COVID-19 составила 14 (10; 30) дней. Получение медицинской документации осуществлялось с помощью дистанционных методов связи. Клиническая картина COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ характеризовалась лихорадкой, общей слабостью, аносмией, одышкой (см. рис. 1). У 24 (39 %) пациентов выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, по результатам которой в 54,2 % случаев верифицировано развитие вирусной пневмонии с поражением < 25 % объема легких (I стадия по данным компьютерной томографии (КТ)), в 37,5 % случаев отмечено вовлечение 25–50 % объема легких (КТ II), у 8,3 % больных – 50–75 % (КТ III).

На момент заболевания COVID-19 большинство пациентов (92 %) принимали специфическую терапию, преимущественно риоцигуат в среднесуточной дозе $5,75 \pm 2,20$ мг (см. таблицу). С проблемой лекарственного обеспечения во время пандемии столкнулись 9 (14,5 %) пациентов.

Все пациенты получали антикоагулянтную терапию (см. рис. 2):

- 54 % – антагонист витамина К (варфарин) с достижением международного нормализованного отношения 2,6 (2,3; 3,0);
- 22 % – ривароксабан (суточная доза – 20 мг);
- 13 % – эноксапарин натрия в лечебной дозе;
- 10 % – апиксабан (суточная доза – 10 мг);
- в единичных случаях пациенты принимали дабигатрана этексилат (суточная доза – 300 мг).

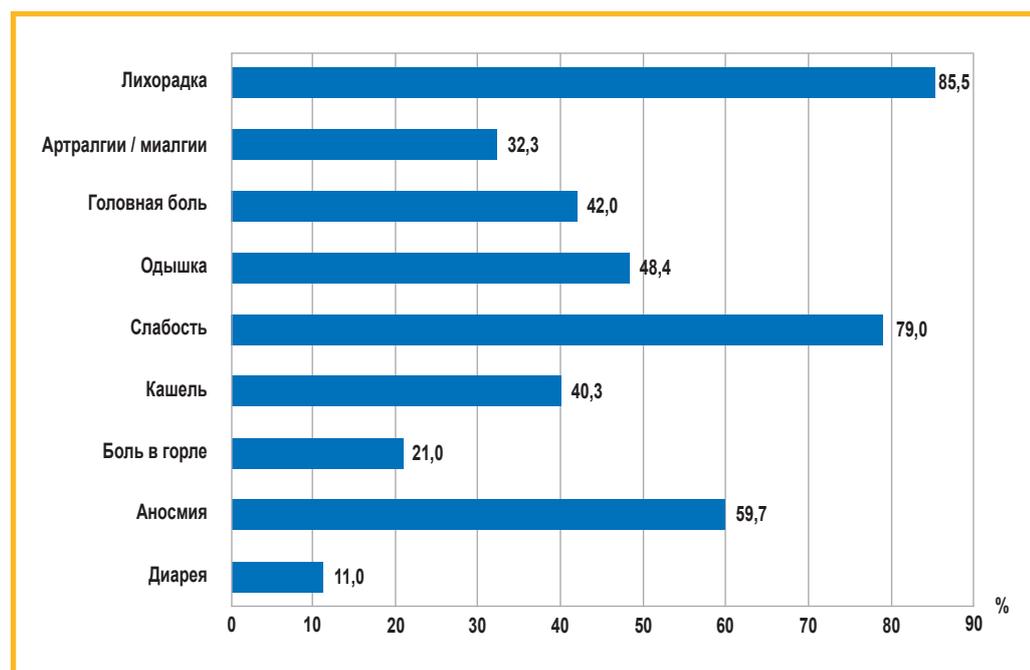


Рис. 1. Клинические проявления COVID-19; %
Figure 1. Clinical features of COVID-19; %

Таблица
Специфическая терапия пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при COVID-19

Table
Specific Therapy for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension during COVID-19

Препарат	Доза, мг в сутки	Число пациентов, n
Силденафил	$33,0 \pm 17,9$	17
Риоцигуат	$5,75 \pm 2,20$	32
Бозентан	250	1
Мацитентан	10	3
Илопрост	$70,0 \pm 45,8$	4

Госпитализация потребовалась 33 (53,2 %) пациентам (в среднем – 10 койко-дней (30,3 % случаев)), минимально – 4 дня (3,03 % случаев), максимально – 20 дней (6,06 % случаев).

После перенесенной НКИ субъективное ухудшение симптомов ХТЭЛГ отмечено у 30 (48,4 %) пациентов, содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом, до и после COVID-19 составило 94 (90; 96) и 90 (85; 94) % соответственно. Инсуффляция кислорода потребовалась в 30,5 % случаев. В 46,8 % случаев пациентам назначалась диуретическая терапия в связи с декомпенсацией кровообращения по большому кругу, тогда как усиление уже имеющейся диуретической терапии понадобилось только 3,2 % больных.

Около 60 % пациентов принимали противовирусные препараты, 50 % – витамины, 29 % – глюкокортикостероиды. Назначение генно-инженерной биологической терапии потребовалось только в 3,2 % случаев. В связи с высоким риском микст-инфекции

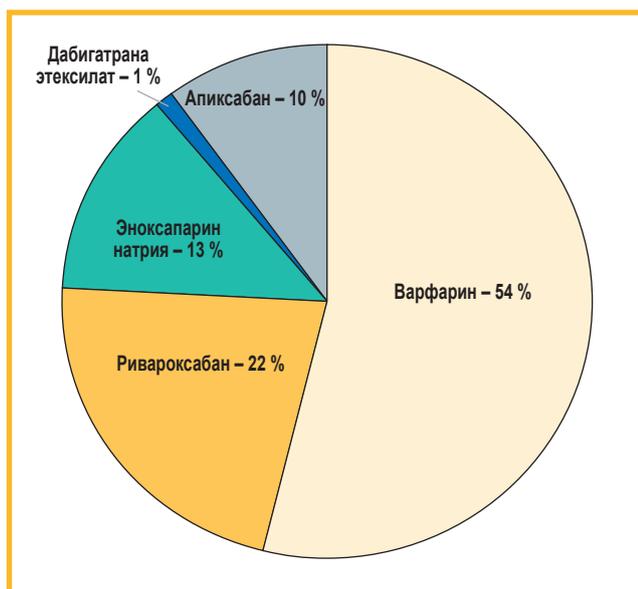


Рис. 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Figure 2. Anticoagulant therapy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

применялась эмпирическая антибактериальная терапия (63 % случаев) (см. рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время данных крупных исследований о течении COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ не обнаружено. Ожидалось, что последствия COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ будут катастрофичными из-за выраженных нарушений гемостаза, нестабильного кардиореспираторного баланса и сопутствующих заболеваний. Однако в условиях реальной клинической практики показано контролируемое течение инфекции у пациентов этой категории. Особенностью дан-

ной работы явился анализ течения ХТЭЛГ у больных после перенесенной COVID-19 (62 случая из 90 пациентов). Летальных исходов не зафиксировано.

Таким образом, по сравнению с результатами имеющихся немногочисленных исследований заболеваемость была выше (68,9 %). Возможно, это объясняется тем, что данные анализировались за период 2020–2021 гг.

В работе *О.В. Каменской и соавт.* представлено клиническое наблюдение течения COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ ($n = 113$), перенесших тромбэндартерэктомию ветвей легочной артерии, срок наблюдения за которыми составил > 6 мес. после операции. Уровень заболеваемости COVID-19 в изучаемой группе составил всего 4,4 %, летальных исходов не зарегистрировано [10].

По данным многоцентровых исследований, проведенных в США и Европе, уровень госпитализации составил 30 и 70 %, уровень смертности – 12 и 19 % соответственно. Кумулятивная заболеваемость COVID-19, выявленная у лиц с ЛАГ / ХТЭЛГ, составила 2,9 случая на 1 000 пациентов, как и в общей популяции США [11]. Среди пациентов с ЛАГ / ХТЭЛГ, у которых был диагностирован COVID-19, 30 % были госпитализированы, 12 % – умерли.

Клиническая картина COVID-19 сильно различается – от бессимптомных случаев до тяжелого ОРДС, который является причиной большинства смертельных исходов COVID-19. Клиническая картина COVID-19 у пациентов изучаемой группы не имела каких-либо отличительных особенностей. По результатам МСКТ у большинства пациентов показано поражение легочной ткани < 25 % объема легких (КТ I). Вопреки мнению экспертов относительно высокого риска тяжелого течения COVID-19 при хронических сердечно-сосудистых и легочных заболеваниях [11–14], необходимости длительной респираторной поддержки и летальных случаев среди

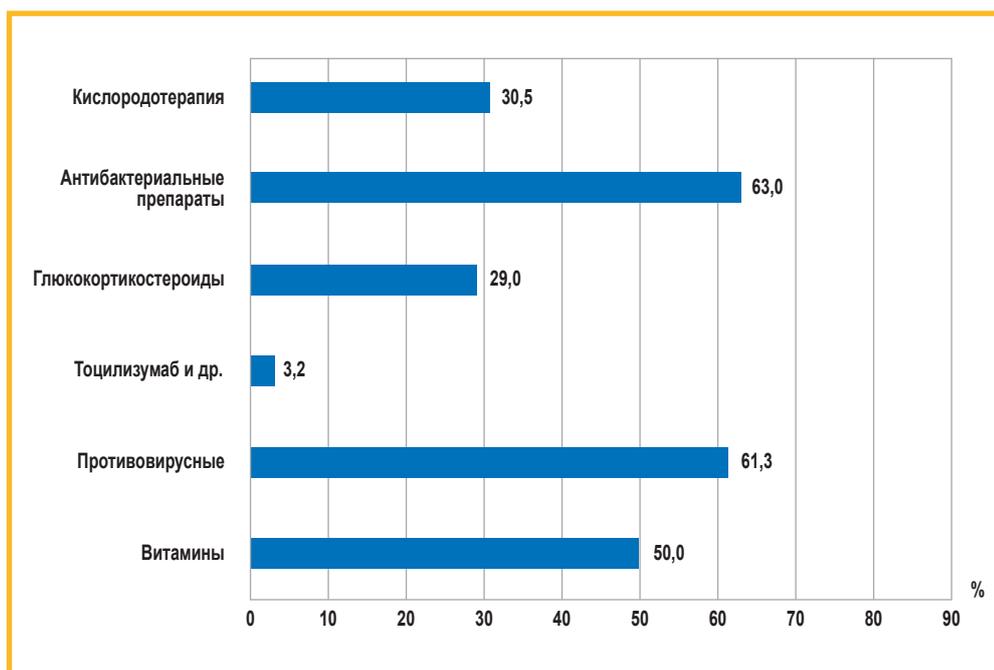


Рис. 3. Схема лечения при COVID-19 у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией; %

Figure 3. Treatment regimen for COVID-19 in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; %

пациентов изучаемой группы не зарегистрировано. Такое относительно благоприятное течение заболевания у пациентов данной категории можно объяснить следующими факторами:

- снижение проникновения вируса в легочный эндотелий;
- ослабление способности вызывать тяжелую воспалительную реакцию;
- нарушение регуляции легочной вазоактивности;
- постоянная антикоагулянтная терапия как своеобразная компенсация индуцированной SARS-CoV-2 коагулопатии [12].

Известно, что при ЛАГ и ХТЭЛГ снижается активность АПФ-2, ключевого фактора для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, соответственно, может ухудшаться и проникновение вируса. В патогенезе ЛАГ с увеличением количества периваскулярных тучных клеток, макрофагов, дендритных клеток и Т-клеток важную роль играет иммунная система, которая может модулировать репликацию вируса и / или отрицательный цитокиновый ответ, индуцированный SARS-CoV-2. Другим важным гипотетическим механизмом [13] является противовоспалительное и антитромботическое действие специфической терапии — антагонистов рецепторов к эндотелину, препаратов, воздействующих на путь оксида азота (NO) (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы) и простаноидов. В данной работе преобладающее большинство пациентов (92 %) принимали специфическую терапию, преимущественно препаратами, воздействующими на путь NO. Специфические препараты оказывают ряд эффектов, направленных на обратное ремоделирование легочных сосудов; так, при вирусной инфекции при их помощи может наблюдаться снижение воспалительного ответа, относительной гипоксемии, возможно их влияние на репликацию вируса. У препаратов, воздействующих на сигнальный путь NO, указанные эффекты усиливаются наличием антиагрегантного эффекта. Показано, что при назначении iNO и ингаляционного илопроста (*off-label*) могут достигаться позитивные эффекты при ОРДС с улучшением параметров газообмена даже при отсутствии ЛАГ. Известно также, что антагонисты рецепторов к эндотелину, подавляя активность эндотелина-1, могут синергично ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на продукцию последнего. Наконец, терапия ЛАГ является легочным сосудорасширяющим средством, при этом может ухудшиться несоответствие вентиляции и перфузии при поражении легких COVID-19 [14].

Тромботические явления распространены у пациентов с COVID-19, высокой частотой инсульта, инфаркта миокарда, венозного тромбоза и легочной эмболии, описанной в литературе [15, 16]. Механизмы, ведущие к активации каскада коагуляции при COVID-19, точно не определены, но, по-видимому, связаны с воспалительной реакцией, также ответственной за повреждение эндотелия, и включают высвобождение прокоагулянтных факторов [17, 18].

Показано, что при раннем начале профилактической антикоагулянтной терапии предотвращается

тяжелое заболевание и смерть госпитализированных пациентов с COVID-19, что свидетельствует о том, что коагуляция играет важную роль в патофизиологии SARS-CoV-2 [19]. Протромботическое состояние, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, напоминает процесс, известный как иммунотромбоз, при котором иммунная система и система свертывания взаимодействуют таким образом, что патогены блокируются, а их распространение ограничивается [20, 21].

По всем действующим рекомендациям антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии и назначаются пациентам с ХТЭЛГ пожизненно [7, 8]. Все пациенты принимали антикоагулянты, что, возможно, также сыграло свою роль в относительно благоприятном течении COVID-19. Новых эпизодов тромбоэмболии, прогрессирования ЛГ на фоне COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ не отмечено.

Заключение

По данным небольших пилотных исследований продемонстрированы относительно благоприятные исходы COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ, что можно связать с протективными эффектами постоянной антикоагулянтной и специфической терапии.

Литература

1. Mahajan S., Caraballo C., Li S.X. et al. SARS-CoV-2 infection hospitalization rate and infection fatality rate among the non-congregate population in Connecticut. *Am. J. Med.* 2021; 134 (6): 812–816.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.01.020.
2. Petersen E., Koopmans M., Go U. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): e238–244. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
3. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
4. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
5. Karagiannidis C., Windisch W., McAuley D.F. et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (5): e47–48. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00101-6.
6. Driggin E., Madhavan M., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
7. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021; (1): 6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1
9. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В. и др. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020; (2): 54–60. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-54-60.
10. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клиникова А.С. и др. Клинические наблюдения инфекции COVID-19 у пациентов с хрониче-

- ской тромбозмембранной легочной гипертензией. *Кардиология*. 2021; 61 (6): 28–34. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1564.
11. Lee J.D., Burger C.D., Delossantos G.B. et al. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17: 1576–1582. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-521OC.
 12. Nuche J., Pérez-Olivares C., Segura de la Cal T. et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2020; 73 (9): 775–778. DOI: 10.1016/j.rec.2020.05.015.
 13. Farha S., Heresi G.A. COVID-19 and pulmonary arterial hypertension: early data and many questions. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1528–1530. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1014ED.
 14. Belge C., Quarck R., Godinas L. et al. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00520–2020. DOI: 10.1183/23120541.00520-2020.
 15. Voicu S., Bonnin P., Stépanian A. et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (4): 480–482. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.053.
 16. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 17. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1559–1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
 18. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (1): 54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
 19. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: n311. DOI: 10.1136/bmj.n311.
 20. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (5): 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
 21. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
- Поступила: 30.05.22
Принята к печати: 04.10.22
- ## References
1. Mahajan S., Caraballo C., Li S.X. et al. SARS-CoV-2 infection hospitalization rate and infection fatality rate among the non-congregate population in Connecticut. *Am. J. Med.* 2021; 134 (6): 812–816.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.01.020.
 2. Petersen E., Koopmans M., Go U. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): e238–244. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
 3. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
 4. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
 5. Karagiannidis C., Windisch W., McAuley D.F. et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (5): e47–48. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00101-6.
 6. Driggin E., Madhavan M., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
 7. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. [Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020)]. *Evrzyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2021; (1): 6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
 8. Ministry of Health of the Russian Federation. [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical guidelines]. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1 (in Russian).
 9. Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V. et al. [Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection]. *Evrzyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020; (2): 54–60. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-54-60 (in Russian).
 10. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S. et al. [Clinical observations of COVID-19 infection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Kardiologiya.* 2021; 61 (6): 28–34. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1564 (in Russian).
 11. Lee J.D., Burger C.D., Delossantos G.B. et al. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17: 1576–1582. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-521OC.
 12. Nuche J., Pérez-Olivares C., Segura de la Cal T. et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2020; 73 (9): 775–778. DOI: 10.1016/j.rec.2020.05.015.
 13. Farha S., Heresi G.A. COVID-19 and pulmonary arterial hypertension: early data and many questions. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1528–1530. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1014ED.
 14. Belge C., Quarck R., Godinas L. et al. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00520–2020. DOI: 10.1183/23120541.00520-2020.
 15. Voicu S., Bonnin P., Stépanian A. et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (4): 480–482. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.053.
 16. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 17. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1559–1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
 18. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (1): 54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
 19. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: n311. DOI: 10.1136/bmj.n311.
 20. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (5): 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
 21. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.

Received: May 30, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Валиева Зарина Солтановна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный

медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9041-3604>)

Zarina S. Valieva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Pulmonary Hypertension and Heart Disease Department, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9041-3604>)

Барковская Марианна Константиновна — врач-ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: mary110396@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2445-3728>)

Marianna K. Barkovskaya, Resident Physician, Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: lin.levchenko@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5720-0279>)

Ткачева Алина Анатольевна — врач-ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: lin.levchenko@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5720-0279>)

Alina A. Tkacheva, Resident Physician, Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: lin.levchenko@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5720-0279>)

Мартынюк Тамила Витальевна — д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9022-8097>)

Tamila V. Martynyuk, Doctor of Medicine, Head of Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9022-8097>)

Участие авторов

Валиева З.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Барковская М.К. — сбор материала

Ткачева А.А. — сбор материала

Мартынюк Т.В. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Valieva Z.S. — research concept and design, material collection and processing, writing the text

Barkovskaya M.K. — collection of the material

Tkacheva A.A. — collection of the material

Martynyuk T.V. — editing the text

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and took responsibility for the integrity of all parts of the article.

The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of COVID-19 outcome

Lucy Suliman, Mona Elwasefy, Nesrine S. Farrag, Hosam Abdel Tawab, Heba W. Abdelwahab ✉

Mansoura University: El Gomhouria st. 60, El Mansoura, Dakahlia Governorate, 35516, Egypt

Резюме

Clinical presentation is an undependable prognostic indicator of COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). So, a more objective predictor is needed to precisely evaluate and classify the prognosis. Immune dysregulation to lymphocytes, mainly T-lymphocytes, have been noticed between COVID-19 patients. **The aim.** This study was planned to determine the role of platelet-to-lymphocyte count ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in assessment of COVID-19 prognosis. **Methods.** 70 hospitalized patients with confirmed COVID-19 were included in this study. All included patients underwent a consistent clinical, radiological and blood examination. Laboratory analysis was made by means of a commercially accessible kit. Blood cells ratios were computed by dividing their absolute counts. **Results.** Non-significant association was found between laboratory data and COVID-19 clinical severity. A significant association between CT classification and platelet-to-lymphocyte count ratio (higher value in L type; $p = 0.001$) was detected. Platelet-to-lymphocyte count ratio was significantly higher among intubated cases. However, Non-significant association was found between neutrophil-to-lymphocyte ratio and need of endotracheal intubation. **Conclusion.** Routine blood values are abnormal in patients with COVID-19. Platelet-to-lymphocyte count ratios could be used as more meaningful biomarker than other values in predicting the prognosis of COVID-19. LMR helpful in COVID-19 severity.

Key words: neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte count ratio, COVID-19.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Ethical expertise. This study was conducted within the essential ethics guidelines of Mansoura institutional research board (code number: R.20.07.935). Each patient gave a written informed consent to participate in the study.

Funding. No financial support.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the Mansoura University Quarantine Hospital for the provided patient data necessary for writing this article.

© Suliman L. et al., 2022

For citation: Suliman L., Elwasefy M., Farrag N.S., Tawab H.A., Abdelwahab H.W. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of COVID-19 outcome. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 849–853. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-849-853

Сравнение показателей соотношений тромбоциты / лимфоциты и нейтрофилы / лимфоциты в качестве предикторов исхода COVID-19

Люси Сулиман, Мона Элвасефи, Несрин С. Фарраг, Хосам Абдел Таваб, Хеба В. Абделвахаб ✉

Университет Мансуры: 35516, Египет, губернаторство Дакахлия, Эль-Мансура, ул. Эль-Гомхурия, 60

Abstract

Клиническая картина является ненадежным показателем прогноза исхода новой коронавирусной инфекции (НКИ), поэтому для точной оценки и классификации прогноза необходим более объективный прогнозирующий фактор. У пациентов, перенесших НКИ, отмечается нарушение регуляции иммунного ответа со стороны лимфоцитов, в основном Т-лимфоцитов. **Целью** исследования явилось определение роли показателей соотношений тромбоциты / лимфоциты и нейтрофилы / лимфоциты при оценке прогноза COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование были включены госпитализированные пациенты ($n = 70$) с подтвержденным COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). У всех пациентов проводились последовательное клиническое и рентгенологическое обследование и анализ крови. Лабораторные анализы выполнялись с помощью коммерческого набора. Соотношения показателей клеток крови рассчитывались путем деления их абсолютного количества. **Результаты.** Обнаружена незначимая связь между лабораторными показателями и степенью тяжести COVID-19. Выявлена значимая связь между степенью поражения легких по данным компьютерной томографии и показателем соотношения тромбоциты / лимфоциты (более высокое значение для L-типа; $p = 0,001$). У интубированных пациентов соотношение показателя тромбоциты / лимфоциты было значимо выше. Однако обнаружена незначимая связь между показателем соотношения нейтрофилы / лимфоциты и необходимостью интубации трахеи. **Заключение.** У пациентов с COVID-19 наблюдаются отклонения показателей рутинных анализов крови. Показатель соотношения тромбоциты / лимфоциты может служить биомаркером при прогнозировании течения COVID-19, а показатель соотношения лимфоциты / моноциты полезен при прогнозировании степени тяжести COVID-19.

Ключевые слова: соотношение нейтрофилы / лимфоциты, соотношение тромбоциты / лимфоциты, COVID-19, новая коронавирусная инфекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с основными этическими принципами институционального исследовательского совета Университета Мансуры (код: R.20.07.935). Каждый пациент подписал информированное согласие.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Благодарности. Авторы благодарят персонал Карантинной больницы Университета Мансуры за предоставленные данные пациентов, необходимые для написания этой статьи.

© Сулиман Л. и соавт., 2022

Для цитирования: Сулиман Л., Элвасефи М., Фарраг Н.С., Таваб Х.А., Абделвахаб Х.В. Сравнение показателей соотношений тромбоцитов / лимфоциты и нейтрофилы / лимфоциты в качестве предикторов исхода COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 849–853. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-849-853

Although most patients infected with Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) are either asymptomatic or have a mild febrile course. A minority will develop a severe course which is characterized by respiratory failure [1]. Moreover, patients with quite normal clinical status may deteriorate rapidly within a few days, making clinical presentation an undependable prognostic indicator of CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19). So, a more objective predictor is needed to precisely evaluate and classify the prognosis of COVID-19 patients [2].

Immune dysregulation and destruction of lymphocytes, mainly T-lymphocytes, have been noticed in COVID-19 patients. Elevated blood serum values of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, and IL-6) and chemokines (IL-8) were detected in severe COVID-19 cases, in comparison to patients with mild disease, which implies a probable role for hyperinflammatory response in the COVID-19 pathogenesis [3]. Patients' laboratory tests demonstrate normal or decreased leukocyte count, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, raised transaminases, high lactate dehydrogenase, and elevated myoglobin. Decreased lymphocyte count was reported in a few severe cases [4].

The platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR) was suggested as a possible test for risk classification of critically ill cases with sepsis [5]. Later, many researchers showed that PLR is a clear and independent prognostic element in cardiovascular disorders [6]. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is utilized to evaluate the inflammatory status of a patient. It can be simply calculated using a complete blood count, a frequently utilized blood test [7]. NLR was demonstrated to predict outcomes in a range of disorders including various types of cancers, as well as in cardiovascular and rheumatic disorders [8, 9].

The aim was to determine the role of PLR and NLR (as objective predictors) in assessment of COVID-19 prognosis.

Methods

70 hospitalized patients with confirmed COVID-19 admitted to Mansoura university quarantine hospital from August 2020 to December 2020 were included in this diagnostic study. This study was conducted within the essential ethics guidelines of Mansoura institutional research board (code number: R.20.07.935). Each patient gave a written informed consent to participate in the study. Patients with chronic pulmonary diseases, hematological disorders, chronic liver disease, history of radiotherapy and chemotherapy were excluded. All included patients underwent a consistent clinical, radiological and blood examination.

The diagnosis of COVID-19 was confirmed by RT-PCR. COVID-19 infection was clinically classified according to the Ministry of Health and Population in Egypt as

moderate or severe. A moderate case was defined as the occurrence of symptoms indicative of COVID-19 infection with radiological sign of pneumonia. A severe case was defined as a moderate case who meet any of the following criteria: oxygen saturation < 93%, respiratory rate \geq 30 breaths/min at rest and patients with > 50% pulmonary lesion progression within 24 to 48 h.

Pulmonary computerized tomography (CT) pattern of COVID-19 was divided into [10]:

- type L COVID-19 pneumonia; subpleural and beside the lung fissures ground-glass densities with moderately raised lung weight;
- type H COVID-19 pneumonia; the enlarged quantity of non-aerated tissue.

Venous blood samples were drawn soon after hospital admission. Blood samples were collected from each patient utilizing ethylenediaminetetraacetic acid tubes to avoid blood clotting. 2 ml of blood was used for a complete blood count (RBC, WBC, neutrophil, platelet, and lymphocyte counts) for each patient utilizing automatic blood counting system. Laboratory analysis was performed with a commercially available kit. PLR, NLR, lymphocyte monocyte ratio (LMR) was computed by dividing their absolute counts. The endpoint of the study included the need of endotracheal intubation.

Statistical Package for Social Science (SPSS) version 26 was utilized for statistical analysis. Shapiro – Wilk tests were used to test the normality. Continuous variables were presented as mean (SD) or median (min – max). The Independent-Samples Mann–Whitney U-test was used for non-parametric data, while Welch's t-test was used for parametric data. The significance level was chosen at $p = 0.05$.

Results

The study included 70 patients (the mean age was 50 years). About quarter of them were women. Hypertension was the most frequent comorbidity (30%). COVID-19 was classified clinically as moderate in 69% of the patients. Although non-significant association was found between laboratory data and COVID-19 clinical severity, lower platelet and lymphocyte counts were noticed in severe COVID-19 infection as compared to the moderate cases (platelet count mean 129,541.7 vs 145,066.7 and lymphocyte count median 155 vs. 1300). Also, LMR was higher in patients with the severe disease (Table 1).

Meanwhile a significant association was found between CT-classification and PLR (higher value in L type, $p = 0.001$), creatinine level ($p = 0.001$), LMR (higher in H type, $p = 0.01$), D-Dimer level (higher in H type, $p = 0.009$). No other parameters were found to be associated with CT-classification, see Table 2.

Table 1
The association of patients' laboratory parameters with COVID-19 severity

Таблица 1
Связь лабораторных показателей пациентов с тяжестью течения COVID-19

Parameter		Moderate	Severe	Significance	p
Lymphocytes, absolute count	Median (min – max)	1 300 (1 010 – 2 100)	155 (1 000 – 2 000)	Z = 0.404	0.686
WBCs	Mean (SD)	7 122.2 (1 675.8)	7 520.8 (1995.8)	t = -0.88	0.409
Platelets	Mean (SD)	14 5066.7 (125 555.9)	12 9541.7 (17 641.3)	t = 0.82	0.419
PLR	Mean (SD)	93.1 (21.7)	92.5 (24.8)	t = 0.11	0.911
Neutrophils	Mean (SD)	4 433.3 (762.2)	4 066 (1 006.3)	t = 1.6	0.127
Monocyte ratio	Mean (SD)	7.4 (1.5)	7.5 (1.8)	t = -0.13	0.898
Monocyte count	Mean (SD)	112.4 (42.9)	103.6 (42.4)	t = 0.82	0.42
NLR	Mean (SD)	3.3 (0.9)	2.9 (0.9)	t = 1.7	0.092
LMR	Median (min – max)	13.1 (4.9 – 33.3)	17.1 (6.0 – 44.6)	Z = 1.43	0.151

Note: PLR, Platelet lymphocyte ratio; NLR, Neutrophil lymphocyte ratio; LMR, Lymphocyte monocyte ratio.

Table 2
The association of patients' laboratory parameters with CT-classification

Таблица 2
Взаимосвязь лабораторных показателей пациентов и данных компьютерной томографии

Parameter		L-phenotype	H-phenotype	Significance	p
Lymphocytes, absolute count	Median (min – max)	1 300 (1 000 – 2 100)	1 500 (1 100 – 2 000)	Z = 1.7	0.083
WBCs	Mean (SD)	7 122.5 (1 849)	7 600 (1 635.8)	*t = -1.1	0.28
Platelet count	Mean (SD)	146 104.1 (121 196.7)	124 952.3 (19 566.5)	*t = 1.2	0.245
Neutrophil count	Mean (SD)	4 272.9 (741.1)	4 380 (1117.4)	*t = -0.41	0.688
Monocytes, %	Mean (SD)	7.5 (1.7)	7.3 (1.6)	*t = 0.27	0.782
Monocyte count	Median (min – max)	107.7 (50.0 – 264.7)	90.0 (44.8 – 222.2)	Z = -1.7	0.085
NLR	Mean (SD)	3.2 (0.9)	2.9 (1.2)	*t = 0.79	0.434
PLR	Mean (SD)	98.4 (25.2)	82 (14.7)	t = 3.3	0.001
LMR	Median (min – max)	12.9 (4.9 – 33.3)	17.4 (8.1 – 44.6)	Z = 2.34	0.019**
Creatinine	Median (min – max)	1.1 (0.6 – 1.5)	0.8 (0.5 – 1.4)	Z = -3.4	0.001

Note: NLR, Neutrophil lymphocyte ratio; PLR, Platelet lymphocyte ratio; LMR, Lymphocyte monocyte ratio.

Gender was significantly associated with absolute lymphocyte count (lower in females, $p = 0.005$), PLR (higher in females, $p = 0.003$), monocyte count (higher in females, $p = 0.02$), NLR (lower in females, $p = 0.004$), LMR (lower in females, $p = 0.002$), see Table 3. As regard the association between PLR, NLR, LMR and intubation, only PLR was significantly higher among intubated cases ($p = 0.02$), see Table 4.

Discussion

In severe COVID-19 cases, the disease progresses quickly. Septic shock and coagulation dysfunction might appear within a few days. Some patients develop a severe inflammatory storm leading to death [11]. Consequently, assessing the prognosis of the disease at an early stage, and getting efficient therapy for patients who could have severe disease can successfully decrease the mortality rate [12].

Platelets perform an important role in hemostasis, innate immunity, and inflammatory response. Variations in

its count and activity are directly associated with a variety of disorders [13]. The absolute count of lymphocytes and platelets can be utilized as sensitive predictors of infection and inflammation [12].

So, this study was planned to determine the role of PLR and NLR (as objective predictors) in assessment of COVID-19 prognosis. Our results showed lower platelet and lymphocyte counts in severe COVID-19 as compared to the moderate cases. No difference was observed in PLR and NLR between the moderate and severe cases. However, LMR was higher in the severe cases. PLR was significantly higher among intubated patients as compared to NLR and LMR.

According to *R. Qu et al.* [12], the older patients with decreased lymphocyte and platelet counts were diagnosed with more severe disease and stayed longer in hospital. NLR, LMR, PLR of severe patients were significantly higher than those of non-severe patients in *A. P. Yang et al.* [14]. However, NLR exhibited the largest area under the curve with the highest specificity (63.6%) and sensitivity (88%).

Table 3
The association of the patients' laboratory parameter with gender
Таблица 3
Взаимосвязь лабораторных показателей с полом пациентов

Parameter		Male	Female	Significance	p
Lymphocytes, absolute count	Median (min – max)	1 400 (1010 – 2 100)	1 200 (1 000 – 1 900)	Z = -2.8	0.005
WBCs	Mean (SD)	7 372.2 (1581.8)	6 860 (2420.1)	t = -0.775	0.449
PLR	Median (min – max)	85.7 (40.9-132)	108 (63-143)	Z = -2.9	0.003
Neutrophil count	Mean (SD)	4 396.3 (768.2)	3 980 (1074.5)	t = 1.4	0.178
Monocyte %	Mean (SD)	7 (5 – 12)	8 (5 – 10)	Z = 1.5	0.122
Monocyte count	Median (min – max)	96.7 (44.8 – 264.7)	114 (50.2 – 222.2)	Z = 2.2	0.029
NLR	Mean (SD)	16 (6.8)	11 (5.1)	t = 3.1	0.004
PLR	Mean (SD)	89 (22.3)	108 (22.3)	t = -3	0.006
MR	Median (min – max)	14 (4.9 – 44.6)	9 (6 – 23.5)	Z = -3.1	0.002
Creatinine	Median (min – max)	0.9 (0.5 – 1.5)	1.2 (0.5 – 1.4)	Z = 0.73	0.463
Albumin	Median (min – max)	3.4 (2.7 – 4.1)	3.2 (2.8 – 4.0)	Z = -0.5	0.613
Ferritin	Median (min – max)	810 (120 – 1 700)	800 (260 – 1 650)	Z = 1.1	0.278
D-dimer	Median (min – max)	1 000 (400 – 2 000)	700 (480 – 2 100)	Z = 0.226	0.821

Note: NLR, Neutrophil lymphocyte ratio; PLR, Platelet lymphocyte ratio; LMR, Lymphocyte monocyte ratio.

Table 4
The association of platelet lymphocyte ratio, neutrophil lymphocyte ratio and lymphocyte monocyte ratio (LMR) with intubation
Таблица 4
Взаимосвязь соотношения тромбоцитов к лимфоцитам, нейтрофилов к лимфоцитам и лимфоцитов к моноцитам с интубацией

Parameter		Non intubated	Intubated	Significance	p
PLR	Mean (SD)	86.3 (19.5)	97.5 (23.7)	*t = -2.06	0.03
NLR	Mean (SD)	2.9 (0.7)	3.2 (1)	*t = -1.4	0.1
LMR	Median (min – max)	13.5 (4.9 – 33.3)	13.8 (6.0 – 44.6)	Z = -0.2	0.8

Note: NLR, Neutrophil lymphocyte ratio; PLR, Platelet lymphocyte ratio; LMR, Lymphocyte monocyte ratio.

The results of *A.Erdogan et al.* [15] showed that there was no statistically significant difference between non severe and severe clinical outcomes (severe meaning that the patients were intubated, needed intensive care, or died) in terms of the LMR, but there was a statistically significant difference in terms of NLR and PLR. The median NLR and PLR values were lower in the non-severe clinical outcome group. Also, *A.Erdogan et al.* [15] found that lymphocyte and monocyte counts were lower in the severe group ($p < 0.001$), but neutrophil ($p = 0.416$) and platelet ($p = 0.998$) counts were not statistically different between the groups.

NLR is the best predictor of severe COVID-19, and the combination of NLR, CRP, and platelets helped predict severe COVID-19 in *W.Shang et al.* [16]. *Z.Xu et al.* found that lymphocytes are predominant in the lung interstitium [17]. This constitutes the cause for the considerable reduction in lymphocyte count. Similarly, in our study, the lymphocyte counts of the patients with severe COVID-19 were lower. As a result of thrombosis, platelet consumption rises and the platelets count decreases [18].

Conclusion

Routine blood values are abnormal in patients with COVID-19. PLR ratios could be a more meaningful biomarker than other parameters in predicting the prognosis of COVID-19.

References / Литература

1. Prozan L., Shusterman E., Ablin J. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 21519. DOI: 10.1038/s41598-021-00927-x.
2. Simadibrata D.M., Pandhita B.A.W., Ananta M.E., Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Int. Care Soc.* 2020; 23 (1): 20–26. DOI: 10.1177/1751143720969587.
3. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
4. Zhang M.Q., Wang X.H., Chen Y.L. et al. [Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (0): E013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0013.

5. Sarkar S., Kannan S., Khanna P., Singh A.K. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2022; 94 (1): 211–221. DOI: 10.1002/jmv.27297.
6. Ye G.L., Chen Q., Chen X. et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: a cohort study. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10639. DOI: 10.1038/s41598-019-47143-2.
7. Forget P. et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC. Res. Notes.* 2017; 10 (1): 12. DOI: 10.1186/s13104-016-2335-5.
8. Tomita M., Shimizu T., Ayabe T. et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2011; 31 (9): 2995–2998. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/anticancer/31/9/2995.full.pdf>
9. Kim H. S. Han K.H., Chung H.H. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: a case-matched comparison. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36 (7): 691–698. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.05.004.
10. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1099–1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2.
11. Mattiuzzi C., Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann. Transl. Med.* 2020; 8 (3): 48. DOI: 10.21037/atm.2020.02.06.
12. Qu R., Ling Y., Zhang Y.H. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (9): 1533–1541. DOI: 10.1002/jmv.25767.
13. Jenne C.N., Kubers P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets.* 2015; 26 (4): 286–292. DOI: 10.3109/09537104.2015.1010441.
14. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 84: 106504. DOI: 10.1016/j.in-timp.2020.106504.
15. Erdogan A., Can F.E., Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (9): 5555–5559. DOI: 10.1002/jmv.27097.
16. Shang W., Dong J., Ren Y. et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2188–2192. DOI: 10.1002/jmv.26031.
17. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
18. Wang Z., Yang B., Li Q. et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 769–777. DOI: 10.1093/cid/ciaa272.

Received: March 11, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Поступила: 11.03.22

Принята к печати: 04.10.22

Информация об авторах / Authors Information

Lucy Suliman, Assistant Professor, Department of Chest Medicine, Faculty of Medicine, Mansoura University; e-mail: lucisuliman@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0002-5627-3022>)

Люси Сулиман – адъюнкт-профессор отделения торакальной медицины медицинского факультета Университета Мансуры; e-mail: lucisuliman@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0002-5627-3022>)

Mona Elwasefy, Assistant Professor, Department of Immunology and Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Mansoura University; e-mail: mona79oam@mans.edu.eg (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7295-9793>)

Мона Эльвасефи – старший преподаватель отделения иммунологии и клинической патологии медицинского факультета Университета Мансуры; e-mail: mona79oam@mans.edu.eg (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7295-9793>)

Nesrine Saad Farrag, Assistant Professor, Department of Public Health, Faculty of Medicine, Mansoura University; e-mail: nesrine.farrag@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4073-1855>)

Несрин Саад Фарраг – старший преподаватель отделения общественного здоровья медицинского факультета Университета Мансуры; e-mail: nesrine.farrag@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4073-1855>)

Hosam Abdel Tawab, Lecturer of clinical pathology, Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Mansoura University; e-mail: wagihheba842@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0684-4151>)

Хосам Абдел Таваб – преподаватель отделения клинической патологии медицинского факультета Университета Мансуры; e-mail: wagihheba842@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0684-4151>)

Heba Wagih Abdelwahab, Assistant Professor, Department of Chest Medicine, Faculty of Medicine, Mansoura University; tel.: (0020) 101-193-03-35; e-mail: wagihheba84@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8655-1820>)

Хеба Вагих Абделвахаб – старший преподаватель отделения торакальной медицины медицинского факультета Университета Мансуры; тел.: (0020) 101-193-03-35; e-mail: wagihheba84@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8655-1820>)

Участие авторов

Suliman L. – study idea, data collection, review of the manuscript
Elwasefy M., Farrag N.S., Tawab H.A. – data collection and analysis, review of the manuscript

Abdelwahab H.W. – data analysis, manuscript preparation and review of the manuscript

Authors Contribution

Сулиман Л. – концепция исследования, сбор данных, проверка рукописи
Эльвасефи М., Фарраг Н.С., Таваб Х.А. – сбор и анализ данных, проверка рукописи

Абделвахаб Х.В. – анализ данных, подготовка и проверка рукописи

Хроническая обструктивная болезнь легких и результаты реваскуляризации миокарда: взаимосвязь с качеством жизни

О.В.Каменская, И.Ю.Логинова , А.С.Клинова, С.С.Поротникова, В.Н.Ломиворотов, В.В.Ломиворотов, А.М.Чернявский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Резюме

Целью исследования явилась оценка влияния хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на результаты реваскуляризации миокарда (РМ) и качество жизни (КЖ) пациентов в долгосрочном периоде наблюдения. **Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование включены пациенты ($n = 454$) с ишемической болезнью сердца, госпитализированные для проведения плановой РМ. Период наблюдения составил 3 года после вмешательства. До хирургического лечения у пациентов проводились легочные функциональные тесты. Диагноз ХОБЛ верифицирован в соответствии с критериями Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*). Оценка КЖ проводилась до и через 3 года после хирургического вмешательства по данным опросника SF-36. **Результаты.** Диагноз ХОБЛ верифицирован в 14,5 % случаев. Смертность при 3-летнем наблюдении после РМ составила 5 % со значительным преобладанием среди пациентов с ХОБЛ. Независимо от наличия ХОБЛ, исходно сниженный уровень КЖ отмечен у всех кардиохирургических пациентов по шкале SF-36 (физический и психоэмоциональный компоненты КЖ). Установлено значимое негативное влияние ХОБЛ на динамику КЖ после РМ по шкале физического компонента КЖ (отношение шансов (ОШ) – 0,95 (0,91–0,99); $p = 0,043$). Предикторами отсутствия положительной динамики КЖ также явились такие показатели, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОШ – 1,02 (1,00–1,07); $p = 0,048$) и впервые возникшая в раннем послеоперационном периоде фибрилляция предсердий (ОШ – 0,54 (0,33–0,88); $p = 0,036$). В данном исследовании не показано значимой связи ХОБЛ с динамикой психоэмоционального компонента КЖ. **Заключение.** У пациентов, перенесших РМ, ХОБЛ оказывает независимое негативное влияние на клинический исход, включая выживаемость и КЖ (физический компонент здоровья), при этом подчеркивается важность предоперационной оценки функции внешнего дыхания у пациентов кардиохирургического профиля.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, ишемическая болезнь сердца. **Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 121031300225-8).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

© Каменская О.В. и соавт., 2022

Для цитирования: Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С., Поротникова С.С., Ломиворотов В.Н., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М. Хроническая обструктивная болезнь легких и результаты реваскуляризации миокарда: взаимосвязь с качеством жизни. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 854–861. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-854-861

Chronic obstructive pulmonary disease and miocardial revascularisation outcomes: relationship with self-reported quality of life

Oksana V. Kamenskaya, Irina Yu. Loginova , Asya S. Klinkova, Svetlana S. Porotnikova, Vladimir N. Lomivorotov, Vladimir V. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavsky

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

Abstract

Aim. To assess the impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the outcomes of myocardial revascularisation and the self-reported quality of life (QoL) during long-term follow-up. **Methods.** This prospective cohort study included 454 consecutive patients who underwent scheduled myocardial revascularisation. The follow-up continued for 3 years after the surgery. All patients underwent pulmonary functional tests before the surgery. The diagnosis of COPD was verified according to the Global Initiative for Obstructive Lung Disease criteria. QoL assessment was performed before and 3 years after the surgery using the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). **Results.** In the study group, the diagnosis of COPD was verified in 14.5% of cases. The mortality rate was 5%, and was significantly higher in patients with COPD. The baseline QoL level was reduced in all patients, regardless of the presence of COPD, with an average of 50 points both in the physical and mental health scores of the SF-36 questionnaire. COPD had a significant negative impact on the QoL physical health score after myocardial revascularisation (odds ratio (OR) 0.95 (0.91 – 0.99), $p = 0.043$). The forced expiratory volume in the first second (OR 1.02 (1.00 – 1.07), $p = 0.048$) and new-onset atrial fibrillation in the early postoperative period (OR 0.54 (0.33 – 0.88), $p = 0.036$) were predictors of lack of QoL improvement. COPD did not correlate with the changes in the psychoemotional component of QoL. **Conclusion.** COPD has an independent negative impact on the clinical outcomes of myocardial

revascularisation, including survival and health-related QoL (physical health score). Thereby, preoperative assessment of the respiratory function is important in these patients.

Key words: myocardial revascularisation, chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, ischemic heart disease.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of Russian Federation (No.121031300225-8).

Ethical review. The study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients prior to inclusion in the study.

© Kamenskaya O.V. et al., 2022

For citation: Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Lomivorotov V.N., Lomivorotov V.V., Chernyavsky A.M. Chronic obstructive pulmonary disease and miocardial revascularisation outcomes: relationship with self-reported quality of life. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 854–861 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-854-861

Повреждение легких после кардиохирургических вмешательств является серьезной клинической проблемой. Основу послеоперационной дисфункции легких у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК), составляют различные этиологические факторы – респираторные нарушения, обусловленные сердечной патологией, влияние нитратов на вентиляционно-перфузионное соотношение, системное влияние ИК, гемотрансфузий, вынужденное положение больного во время операции, нефизиологичное для нормальной функции легких, гипероксические повреждения и микроателектазы легких, вызванные искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [1–4].

Коморбидная легочная патология, такая как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), оказывает существенное влияние на послеоперационную дисфункцию легких [1, 5, 6]. Известно, что ХОБЛ поражает > 200 млн человек во всем мире и по данным международных исследований является одной из ведущих причин заболеваемости и 4-й по значимости причиной смертности [7, 8]. Кроме того, ХОБЛ часто не диагностируется и не подтверждается с помощью инструментальных методов до операции на сердце. Так, по данным ранее проведенных исследований показано, что у > 20 % кардиохирургических больных наблюдались обструктивные нарушения дыхания, большую часть которых составляли ранее не диагностированные [5].

ХОБЛ также оказывает независимое негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов. Выраженность респираторных нарушений и непереносимости физической нагрузки у пациентов с ХОБЛ коррелирует с уровнем КЖ [9–12]. Взаимное негативное влияние ХОБЛ и коронарной патологии также отражается на КЖ. Тем не менее требуется дальнейшее изучение влияния нарушений легочной вентиляции и газообмена на развитие наиболее распространенных осложнений кардиохирургических вмешательств, таких как дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца, а также КЖ пациентов с коморбидной патологией после реваскуляризации миокарда (РМ).

Целью данного исследования явилась оценка влияния ХОБЛ на результаты РМ и КЖ пациентов в долгосрочном периоде наблюдения.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включены пациенты ($n = 454$) с ишемической болезнью сердца,

поступившие для проведения плановой РМ в объеме аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Критерии включения:

- плановое АКШ.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- экстренное хирургическое вмешательство;
- инфаркт миокарда (ИМ) менее чем за 6 мес. до включения в исследование.

Диагноз ХОБЛ верифицирован в 66 (14,5 %) случаях. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим параметрам и наличию сопутствующей патологии.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

У всех пациентов за 1–2 суток до хирургического лечения выполнялась оценка состояния функции внешнего дыхания (ФВД). Выполнялись легочные функциональные тесты – бодиплетизмография и оценка диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) при помощи аппарата *Master Screen (Jaeger, Германия)* [13, 14]. По показаниям применялся тест на обратимость обструкции дыхательных путей с сальбутамолом (400 мкг). Пульсоксиметрия использовалась для измерения исходного уровня насыщения кислородом. ХОБЛ определялась в соответствии с национальными рекомендациями и критериями Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*) [7, 8]. В зависимости от наличия или отсутствия ХОБЛ пациенты были разделены на 2 группы.

Оценка КЖ проводилась до и через 3 года после операции с использованием опросника SF-36, состоящего из 36 пунктов. При помощи опросника определяется КЖ по 8 шкалам, которые можно объединить в 2 сводные характеристики:

- физический компонент (*Physical Component Summary – PCS*) КЖ;
- психоэмоциональный компонент (*Mental Component Summary – MCS*) КЖ.

Баллы SF-36 выражены по шкале от 0 до 100 баллов (чем выше сумма баллов, тем лучше КЖ) [15].

Проанализированы также демографические (возраст, пол), клинические (антропометрические параметры, стаж курения, документально подтвер-

жденный функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (*New-York Heart Association – NYHA*), наличие предшествующих торакальных хирургических вмешательств, ИМ и инсульта в анамнезе, сопутствующие заболевания, результаты эхокардиографического исследования сердца), интраоперационные и послеоперационные данные.

Интраоперационные данные включали тип и длительность хирургического вмешательства, характеристики ИК, продолжительность пережатия аорты, осложнения; послеоперационные данные – продолжительность ИВЛ, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации, госпитальную смертность и другие неблагоприятные послеоперационные события.

Отдаленные результаты оценивались через 3 года после РМ с помощью телефонного опроса пациента или лица, указанного в форме информированного согласия.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 18.0 (SPSS Inc., США). Перемен-

ные представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха (*Me (Q25–Q75)*) или в виде частоты встречаемости и / или процентов. Различия между параметрами оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия между зависимыми переменными оценивались с помощью критерия Уилкоксона. Прогностическое значение показателей определялось с помощью логистической регрессии. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ных доверительных интервалов (ДИ). Кривые выживаемости строились по методу Каплана–Мейера с оценкой достоверности различий по лог-ранговому критерию. Для всех видов анализа статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки 1-го типа < 5 %.

Результаты

Характеристика пациентов (*n = 454*) с ишемической болезнью сердца, поступивших для проведения плановой РМ в объеме АКШ, приведена в табл. 1.

В обеих группах преобладали пациенты мужского пола с СН III ФК по NYHA. Значимые межгруппо-

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов кардиохирургического профиля, включенных в исследование

Table 1
Baseline characteristics of cardiac surgery patients included in the study

Параметр	Пациенты кардиохирургического профиля		p
	без ХОБЛ <i>n = 388</i>	с ХОБЛ <i>n = 66</i>	
Мужской пол, <i>n (%)</i>	313 (81)	54 (82)	0,829
Возраст, годы	63 (58–68)	66 (61–70)	0,355
Индекс массы тела, кг / м ²	29 (26–33)	28 (25–32)	0,083
Курящие, <i>n (%)</i>	194 (50)	39 (59)	0,084
ФК по NYHA, <i>n (%)</i> :			0,138
• I	10 (3)	3 (4)	
• II	144 (37)	21 (32)	
• III	234 (60)	42 (64)	
ИМ в анамнезе, <i>n (%)</i>	254 (65)	38 (58)	0,202
Предшествующая эндоваскулярная РМ, <i>n (%)</i>	85 (22)	16 (24)	0,406
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n (%)</i>	93 (24)	17 (26)	0,056
ФП, <i>n (%)</i>	71 (18)	8 (12)	0,472
Хроническая болезнь почек > С2 по критериям KDIGO (2012), <i>n (%)</i>	77 (20)	14 (21)	0,706
Logistic EuroSCORE 2, баллы	1,2 (0,9–2,0)	1,7 (1,1–2,2)	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	58 (52–65)	60 (53–66)	0,060
ОФВ ₁ , % _{доп.}	98 (87–109)	78 (65–90)	< 0,001
Общая емкость легких, % _{доп.}	90 (83–99)	88 (77–95)	0,159
DL _{CO} , % _{доп.}	73 (63–84)	58 (49–72)	< 0,001
SO ₂ , %	96 (95–96)	95 (94–96)	0,012
CAT, баллы	6 (3–11)	15 (10–23)	0,005

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК – функциональный класс; NYHA (*New-York Heart Association*) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ИМ – инфаркт миокарда; РМ – реваскуляризация миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; Logistic EuroSCORE – логистическая шкала оценки риска в современной кардиохирургии; KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) – Заболевания почек: улучшение глобальных результатов; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; SO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест хронической обструктивной болезни легких.

вые различия были закономерно отмечены в параметрах легочных функциональных тестов, сатурации артериальной крови кислородом (SO_2), уровне риска EuroSCORE II и показателях оценочных тестов по ХОБЛ. Обращает на себя внимание снижение уровня DL_{CO} в обеих группах, более выраженное у больных ХОБЛ.

В общей изучаемой группе 87 % пациентов перенесли изолированное АКШ, 4 % – АКШ и пластику аневризмы левого желудочка, 4 % – АКШ и радиочастотную абляцию предсердий, 5 % – АКШ и клапанное вмешательство. ИК применялась в 83,7 % случаев, ее средняя продолжительность составила 61 (44–68) мин, без достоверных различий между группами ($p = 0,126$). Средняя продолжительность пережатия аорты составила 38 (25–42) мин.

В послеоперационном периоде средняя продолжительность ИВЛ составила 5 (4–8) ч, а частота продленной ИВЛ (> 24 ч) – 2,2 %. При этом у пациентов с ХОБЛ отмечено преобладание продленной ИВЛ ($p = 0,048$). Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 1 (1–2) день, а в стационаре – 12 (10–14) дней без существенных различий в зависимости от наличия ХОБЛ.

Среди осложнений в раннем послеоперационном периоде СН зарегистрирована у 59 (13 %) пациентов, впервые развившаяся фибрилляция предсердий (ФП) – у 94 (21 %), плеврит – у 38 (8 %). Кровотечение, при котором потребовалось повторное хирургическое вмешательство, отмечено у 9 (2 %) больных. Все клинические исходы между группами существенно не различались. Госпитальная летальность составила 6 (1,3 %) случаев (также без существенных различий между группами).

Из 454 включенных в исследование пациентов 18 были потеряны для долгосрочного наблюдения. За 3 года наблюдения у 2 (0,4 %) пациентов проведено повторное АКШ, у 47 (11 %) – другие оперативные вмешательства (неторакальные). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 19 (4 %) случаев из 436, включая острый ИМ ($n = 10$) и инсульт ($n = 9$). Смертность от всех причин в отдаленном периоде наблюдения составила 5 %. Отмечена достоверная связь между 3-летней смертностью и наличием ХОБЛ у больных с заболеваниями сердца (см. рисунок).

По данным предоперационной оценки КЖ выявлено снижение показателей по обоим суммарным шкалам SF-36 по сравнению с нормальными значениями у пациентов кардиохирургического профиля независимо от наличия ХОБЛ. Исходные показатели PCS и MCS (баллы) между группами существенно не различались ($p = 0,335$; $p = 0,201$ соответственно) (табл. 2).

При оценке КЖ через 3 года после операции показано достоверное увеличение показателей по шкалам PCS и MCS относительно исходных значений у пациентов без ХОБЛ. Однако значения по обоим суммарным шкалам SF-36 в среднем остались на уровне около 50 баллов, что соответствует сниженному уровню КЖ. У больных с ХОБЛ отмечалось улучшение только по MCS, динамика по шкале PCS была незначительной; уровень КЖ оставался сниженным через 3 года после кардиохирургического вмешательства и у больных этой группы.

Доля пациентов с положительной динамикой КЖ по шкале PCS после РМ (увеличение показателя на ≥ 5 % по сравнению с исходным значением) со-

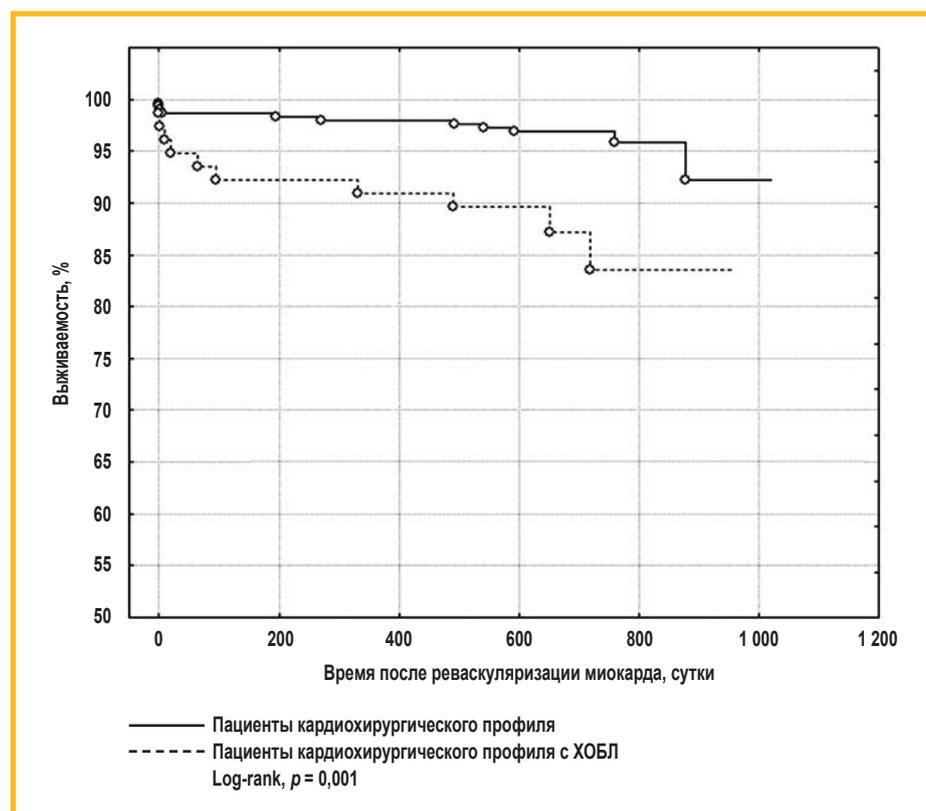


Рисунок. Кумулятивная выживаемость после реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure. Cumulative survival after myocardial revascularization depending on the presence of chronic obstructive pulmonary disease

Таблица 2

Качество жизни до и через 3 года после реваскуляризации миокарда у пациентов кардиохирургического профиля с хронической обструктивной болезнью легких и без таковой

Table 2

Quality of life before and 3 years after myocardial revascularization in cardiac surgery patients with and without chronic obstructive pulmonary disease

Параметр	Пациенты кардиохирургического профиля					
	без ХОБЛ (n = 388)			с ХОБЛ (n = 66)		
	исходно	после операции	p	исходно	после операции	p
PCS	44 (38–51)	49 (40–55)	0,002	42 (38–51)	43 (35–50)	0,388
MCS	49 (41–52)	51 (48–54)	< 0,001	47 (39–52)	49 (44–53)	0,018

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; PCS (Physical Component Summary) – физический компонент качества жизни; MCS (Mental Component Summary) – психоэмоциональный компонент качества жизни.

Таблица 3

Факторы, оказывающие влияние на динамику физического и психоэмоционального компонентов качества жизни в отдаленные сроки после реваскуляризации миокарда; отношение шансов (95%-ный доверительный интервал)

Table 3

Factors influencing the long term dynamics of the physical and psycho-emotional components of the quality of life after myocardial revascularization; odds ratio (95% confidence interval)

Фактор	Динамика компонентов качества жизни:			
	PCS	p	MCS	p
ХОБЛ	0,95 (0,91–0,99)	0,043	–	–
ОФВ ₁	1,02 (1,00–1,07)	0,048	–	–
Послеоперационные осложнения:				
• впервые возникшая ФП	0,54 (0,33–0,88)	0,036	–	–
• СН	–	–	0,52 (0,27–0,99)	0,054

Примечание: PCS (Physical Component Summary) – физический компонент качества жизни; MCS (Mental Component Summary) – психоэмоциональный компонент качества жизни; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФП – фибрилляция предсердий; СН – сердечная недостаточность.

ставила 47 % – в группе с ХОБЛ и 62 % – в группе без ХОБЛ, тогда как положительная динамика по шкале MCS отмечена в 66 % случаев без различий между группами.

При анализе факторов, оказывающих влияние на динамику КЖ в отдаленные сроки после кардиохирургических вмешательств, показана достоверная отрицательная связь ХОБЛ с динамикой КЖ по шкале PCS, но отсутствие влияния на динамику по шкале MCS (табл. 3). Помимо ХОБЛ, предиктором отсутствия положительной динамики по шкале PCS была впервые возникшая ФП. Независимо выявлена положительная взаимосвязь между значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и уровнем КЖ по PCS. Единственным значимым фактором, влияющим на MCS, явилась послеоперационная СН. При длительном наблюдении после РМ связи с КЖ других демографических, антропометрических и клинических показателей не установлено.

Обсуждение

В настоящее время в мировой научной литературе наблюдается повышенный интерес к изучению легочной дисфункции после кардиохирургических вмешательств [1, 16–18]. Функциональное состояние системы внешнего дыхания у больных с сердечно-сосуди-

стыми заболеваниями является одним из важнейших факторов клинического исхода в раннем и отдаленном послеоперационном периодах наблюдения. По данным многочисленных исследований показано, что нарушения легочной вентиляции и газообмена оказывают существенное негативное влияние на клинический исход, подтверждая необходимость исходной оценки функции легких перед кардиохирургическим вмешательством [19, 20]. Однако опубликованные исследования имеют серьезные ограничения, такие как ретроспективный дизайн [2, 21] и отсутствие диагностики или верификации существующего диагноза ХОБЛ с помощью инструментальных методов исследования [22].

В данном исследовании оценивается влияние ХОБЛ не только на клинические исходы, но и на КЖ при длительном наблюдении за пациентами, перенесшими РМ. Из всей когорты обследуемых 14,5 % пациентов кардиохирургического профиля были классифицированы как больные ХОБЛ.

По результатам проведенного исследования обструктивный паттерн дыхания в группе пациентов с сопутствующей ХОБЛ сопровождается нарушением газообменной функции легких, выражающемся в снижении DL_{CO} и SO₂. В группе больных без сопутствующей легочной патологии по результатам оценки ФВД также показано незначительное снижение DL_{CO}.

Основной причиной этого является нарушение биомеханики дыхания и газообмена у больных с кардиохирургической патологией, особенно при ишемической болезни сердца. При снижении сердечного выброса и застое в системе кровообращения развивается дисбаланс вентиляционно-перфузионного соотношения легких (вентиляционно-перфузионное несоответствие), что приводит к увеличению соотношения физиологического «мертвого» пространства и дыхательного объема [23, 24].

Показано также независимое негативное влияние уровня DL_{CO} на исход кардиохирургических вмешательств [25]. Однако в данном исследовании независимого влияния уровня DL_{CO} на динамику КЖ у пациентов, перенесших РМ, не показано.

Основным выводом данного исследования является то, что сопутствующая ХОБЛ у пациентов кардиохирургического профиля оказывает отрицательное влияние на динамику PCS, но не влияет на MCS в отдаленном периоде наблюдения после РМ. Отмечен исходно низкий уровень КЖ, что отразилось в низкой оценке как по шкале PCS, так и по шкале MCS опросника SF-36 у всех пациентов, независимо от наличия легочной патологии. Однако при отсутствии сопутствующей ХОБЛ отмечено более выраженное улучшение КЖ в отдаленные сроки после хирургического лечения, что согласуется с данными предыдущих исследований [26]. И наоборот, у пациентов с ХОБЛ значительного улучшения PCS не отмечено.

Обращает на себя внимание влияние развившейся после кардиохирургического вмешательства ФП на динамику КЖ. Понимание взаимосвязи между ХОБЛ и ФП имеет особое значение, поскольку наличие аритмии оказывает значительное влияние на клинический исход [27, 28], при этом требуется дальнейшее изучение.

По результатам настоящего исследования указывается на высокую важность предоперационной оценки ФВД у пациентов кардиохирургического профиля.

Ограничения исследования. Отмечено преобладание пациентов мужского пола, при этом требуется более детальное обследование когорты пациентов женского пола с сердечно-сосудистой патологией. Отсутствие факторов, влияющих на MCS, также заслуживает дальнейшего внимания с включением в исследование дополнительных параметров.

Таким образом, ХОБЛ у больных кардиохирургического профиля оказывает самостоятельное негативное влияние не только на 3-летнюю выживаемость после РМ, но и на динамику PCS в отдаленном периоде наблюдения. Влияние ХОБЛ на динамику MCS в данном исследовании не установлено.

Заключение

ХОБЛ у перенесших РМ пациентов оказывает независимое негативное влияние на клинический исход, включая выживаемость и КЖ (PCS), что подчеркивает важность предоперационной оценки ФВД у пациентов кардиохирургического профиля.

Литература

- Zheng X.M., Yang Z., Yang G.L. et al. Lung injury after cardiopulmonary bypass: Alternative treatment prospects. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (3): 753–761. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i3.753.
- Manganas H., Lacasse Y., Bourgeois S. et al. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (1): 19–24. DOI: 10.1155/2007/378963.
- Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J. Card. Surg.* 2010; 25 (1): 47–55. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x.
- Wynne R., Botti M., Tatoulis J. The trajectory of postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery. *Chest.* 2011; 140 (4): 507A. DOI: 10.1378/chest.1119031.
- Ponomarev D., Kamenskaya O., Klinkova A. et al. Chronic lung disease and mortality after cardiac surgery: a prospective cohort study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018; 32 (5): 2241–2245. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.016.
- McKeon N.J., Timmins S.N., Stewart H. et al. Diagnosis of COPD before cardiac surgery. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (5): 1498–1500. DOI: 10.1183/13993003.02339-2014.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
- Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218pp.
- Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ». *Пульмонология.* 2005; (1): 93–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-93-102.
- Parshall M.B., Mapel D.W., Rice L. et al. Predictive validity of short-form health survey [36 items] scales for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Heart Lung.* 2008; 37 (5): 356–365. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2007.09.007.
- Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013; 144 (3): 766–777. DOI: 10.1378/chest.12-1911.
- Jang S.M., Kim K.U., Na H.J. et al. Depression is a major determinant of both disease-specific and generic health-related quality of life in people with severe COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2018; 16: 1479972318775422. DOI: 10.1177/1479972318775422.
- Cr e e C.P., Soricter S., Smith H.J. et al. Body plethysmography – its principles and clinical use. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 959–971. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.50016-2016.
- Ware J.E. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25 (24): 3130–3139. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00008.
- Gologorsky E., Gologorsky A., Salerno T.A. Lung-centered open heart surgery: a call for a paradigm change. *Front. Cardiovasc. Med.* 2016; 3: 12. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00012.
- Lagier D., Fischer F., Fournier W. et al. A perioperative surgeon-controlled open-lung approach versus conventional protective ventilation with low positive end-expiratory pressure in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (PROVECS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19 (1): 624. DOI: 10.1186/s13063-018-2967-y.
- Zhang M.Q., Liao Y.Q., Y.H. et al. Ventilation strategies with different inhaled oxygen concentration during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery (VONTCPB): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019; 20 (1): 254. DOI: 10.1186/s13063-019-3335-2.
- Trouillet J.L., Combes A., Vaissier E. et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138 (4): 948–953. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.05.034.

20. Badenes R., Lozano A., Belda F.J. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit. Care Res. Pract.* 2015; 2015: 420513. DOI: 10.1155/2015/420513.
21. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J. et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43 (4): 697–703. DOI: 10.1093/ejcts/ezs454.
22. McAllister D.A., Wild S.H., MacLay J.D. et al. Forced expiratory volume in one second predicts length of stay and in-hospital mortality in patients undergoing cardiac surgery: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64565. DOI: 10.1371/journal.pone.0064565.
23. Wynne R., Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adult after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am. J. Crit. Care.* 2004; 13 (5): 384–393. DOI: 10.4037/ajcc2004.13.5.384.
24. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
25. Kuwata T., Shibasaki I., Ogata K. et al. Lung-diffusing capacity for carbon monoxide predicts early complications after cardiac surgery. *Surg. Today.* 2019; 49 (7): 571–579. DOI: 10.1007/s00595-019-1770-z.
26. Peric V., Stolic R., Jovanovic A. et al. Predictors of quality of life improvement after 2 years of coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 23 (5): 233–238. DOI: 10.5761/atcs.0a.16-00293.
27. Ye J., Yao P., Shi X., Yu X. A systematic literature review and meta-analysis on the impact of COPD on atrial fibrillation patient outcome. *Heart Lung.* 2022; 51: 67–74. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.09.001.
28. Goudis C.A. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an unknown relationship. *J. Cardiol.* 2017; 69 (5): 699–705. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.12.013.
10. Parshall M.B., Mapel D.W., Rice L. et al. Predictive validity of short-form health survey [36 items] scales for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Heart Lung.* 2008; 37 (5): 356–365. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2007.09.007.
11. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013; 144 (3): 766–777. DOI: 10.1378/chest.12-1911.
12. Jang S.M., Kim K.U., Na H.J. et al. Depression is a major determinant of both disease-specific and generic health-related quality of life in people with severe COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2018; 16: 1479972318775422. DOI: 10.1177/1479972318775422.
13. Crié C.P., Sorichter S., Smith H.J. et al. Body plethysmography – its principles and clinical use. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 959–971. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
14. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.50016-2016.
15. Ware J.E. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25 (24): 3130–3139. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00008.
16. Gologorsky E., Gologorsky A., Salerno T.A. Lung-centered open heart surgery: a call for a paradigm change. *Front. Cardiovasc. Med.* 2016; 3: 12. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00012.
17. Lagier D., Fischer F., Fornier W. et al. A perioperative surgeon-controlled open-lung approach versus conventional protective ventilation with low positive end-expiratory pressure in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (PROVECS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19 (1): 624. DOI: 10.1186/s13063-018-2967-y.
18. Zhang M.Q., Liao Y.Q., Y.H. et al. Ventilation strategies with different inhaled oxygen concentration during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery (VONTCPB): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019; 20 (1): 254. DOI: 10.1186/s13063-019-3335-2.
19. Trouillet J.L., Combes A., Vaissier E. et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138 (4): 948–953. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.05.034.

Поступила: 31.08.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. Zheng X.M., Yang Z., Yang G.L. et al. Lung injury after cardiopulmonary bypass: Alternative treatment prospects. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (3): 753–761. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i3.753.
2. Manganas H., Lacasse Y., Bourgeois S. et al. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (1): 19–24. DOI: 10.1155/2007/378963.
3. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J. Card. Surg.* 2010; 25 (1): 47–55. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x.
4. Wynne R., Botti M., Tatoulis J. The trajectory of postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery. *Chest.* 2011; 140 (4): 507A. DOI: 10.1378/chest.1119031.
5. Ponomarev D., Kamenskaya O., Klinkova A. et al. Chronic lung disease and mortality after cardiac surgery: a prospective cohort study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018; 32 (5): 2241–2245. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.016.
6. McKeon N.J., Timmins S.N., Stewart H. et al. Diagnosis of COPD before cardiac surgery. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (5): 1498–1500. DOI: 10.1183/13993003.02339-2014.
7. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
8. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218pp.
9. Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Chernyak B.A. et al. [Quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients in Russia: results of “IKAR-COPD” multi-center population-based study]. *Pul'monologiya.* 2005; (1): 93–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-93-102 (in Russian).

Received: August 31, 2022
Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Каменская Оксана Васильевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)

Oksana V. Kamenskaya, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)

Логинава Ирина Юрьевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)

Irina Yu. Loginova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)

Клинова Ася Станиславовна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

Asya S. Klinkova, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

Поротникова Светлана Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru

Svetlana S. Porotnikova, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: v_lomivorotov@meshalkin.ru

Vladimir N. Lomivorotov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: v_lomivorotov@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>)

Vladimir V. Lomivorotov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head Researcher of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>)

Чернявский Александр Михайлович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a_chernyavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

Alexander M. Chernyavsky, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: a_chernyavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

Участие авторов

Каменская О.В., Ломиворотов В.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи

Логинава И.Ю. — сбор и статистическая обработка материала, написание текста статьи

Клинова А.С. — сбор материала, написание текста статьи

Поротникова С.С. — сбор материала, обработка первичной документации
Ломиворотов В.Н., Чернявский А.М. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kamenskaya O.V., Lomivorotov V.V. — development of the study concept and design, manuscript editing

Loginova I.Yu. — collection and statistical processing of the material, writing the text of the article

Klinkova A.S. — collection of material, writing the text of the article

Porotnikova S.S. — collection of material, processing the primary documentation
Lomivorotov V.N., Chernyavsky A.M. — editing and final approval of the manuscript.

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии

В.Д.Федотов^{1,2} ✉, А.С.Хлыстов², Т.В.Блинова¹, Л.А.Страхова¹, Н.А.Лавренюк¹, И.С.Добротина²

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Резюме

Частота обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одним из главных факторов, определяющих исход данного заболевания. В связи с этим особую актуальность приобретает такая научно-практическая задача, как поиск биомаркеров, отражающих риск развития обострений. **Целью** исследования явилось изучение зависимости между концентрацией гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови и частотой обострений ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), обусловленной воздействием кремнеземсодержащей пыли, а также обоснование применения ГК как предиктора обострений ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 78$) с ХОБЛ ПЭ. Функция внешнего дыхания оценивалась по следующим параметрам: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %_{дож.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %_{дож.}) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %) – модифицированный индекс Тиффно. У всех обследуемых при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялась концентрация ГК (нг / мл). Абсолютное количество эозинофилов в крови (клеток / мкл) определялось по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы. **Результаты.** Концентрация ГК в сыворотке крови у больных ХОБЛ ПЭ с частыми обострениями была статистически значимо выше (на 25 %) такового показателя у пациентов с редкими обострениями ($p = 0,004$). Наиболее значимая корреляционная связь средней силы выявлена между уровнем ГК и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,32$; $p < 0,05$), а также между ОФВ₁ и частотой обострений ХОБЛ (обратная связь – при $r = -0,32$; $p < 0,05$). Обнаружена слабая корреляция между относительным количеством эозинофилов в крови и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,2$; $p < 0,05$). Также установлена слабая корреляционная связь между уровнем ГК и ОФВ₁ (обратная связь – при $r = -0,23$; $p < 0,05$), а также между уровнем ГК и относительным количеством эозинофилов (прямая связь – при $r = 0,18$; $p < 0,05$). **Заключение.** Определение количества ГК в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ ПЭ может использоваться в клинической практике в качестве биохимического маркера оценки риска обострений и прогрессирования бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, гиалуроновая кислота, частота обострений, бронхолегочная система.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Этическая экспертиза исследования. Проведенное исследование полностью соответствовало общепринятым международным этическим стандартам Хельсинкской декларации. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Федотов В.Д. и соавт., 2022

Для цитирования: Федотов В.Д., Хлыстов А.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 862–868. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868

Hyaluronic acid as a predictor of exacerbation of occupational chronic obstructive pulmonary disease

Vasilii D. Fedotov^{1,2} ✉, Alexei C. Khlystov², Tat'yana V. Blinova¹, Larisa A. Strakhova¹, Natal'ya A. Lavrenyuk¹, Irina S. Dobrotina²

¹ Federal Budgetary Scientific Institution "Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603105, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

The frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main factors determining the outcome. The search for biomarkers which reflect the risk of exacerbations is one of the urgent scientific and practical objectives. **Aim.** The study aimed to analyze the relationship between the serum concentration of hyaluronic acid (HA) and the frequency of exacerbations of occupational COPD caused by exposure to silica dust and to substantiate the use of HA as a predictor of exacerbations of COPD. **Methods.** 78 individuals with a diagnosis of occupational COPD were examined. Respiratory function was assessed based on forced vital capacity of the lungs (FVC, %), the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁, %) and the calculated ratio of these parameters (FEV₁/FVC, %), i.e., modified Tiffno index. The serum concentration of hyaluron-

ic acid (ng/ml) was determined in all individuals using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The absolute blood level of eosinophils (cell/ μ l) was determined by a unified method of morphological study of hemocytes with white blood cell differential count. **Results.** Serum HA concentration in patients with occupational COPD with frequent exacerbations was 25% higher than in the patients with rare exacerbations (the difference was statistically significant; $p = 0,004$). The analysis of the obtained data showed that the most significant moderate correlation was found between the level of HA and the frequency of COPD exacerbations (direct relationship, $r = 0.32$; $p < 0.05$), and FEV₁ and the frequency of COPD exacerbations (feedback, $r = -0.32$; $p < 0.05$). A weak relationship was found between the relative number of eosinophils and the frequency of COPD exacerbations (direct relationship, $r = 0.2$; $p < 0.05$). Weak correlations were also found between the level of HA and FEV₁ (feedback, $r = -0.23$; $p < 0.05$), between the level of HA and the relative number of eosinophils (direct relationship, $r = 0.18$; $p < 0.05$). **Conclusion.** Quantitative analysis of serum HA in patients with occupational COPD can be used in clinical practice as a biochemical marker for assessing the risk of exacerbations and progression of bronchopulmonary pathology.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, hyaluronic acid, the frequency of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, bronchopulmonary system.

Conflict of interests. The authors declare absence of any conflicts of interests.

Ethical expertise. The conducted research fully complied with the Helsinki Declaration. All patients signed voluntary informed consent to participate in the study.

Funding. The study had no sponsor support.

©Fedotov V.D. et al., 2022

For citation: Fedotov V.D., Khlystov A.C., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a predictor of exacerbation of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 862–868 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868

Проблема обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, в частности, ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), вызванной воздействием промышленной пыли с оксидом кремния IV, является одной из самых острых в современной пульмонологии [1]. Обострения ХОБЛ — одна из главных причин летальных исходов, их частота является значимым предиктором смертности от данной патологии [2]. По данным литературы, только 26 % пациентов восстанавливаются в течение 6 мес. после перенесенного обострения [3]. Кроме того, согласно различным исследованиям, обострения играют основную роль в прогрессировании дыхательной недостаточности [2]. В связи с этим определение их риска представляется критически важным. Для этих целей используются различные биомаркеры — количество лейкоцитов в крови, уровень С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Повышение содержания этих биомаркеров ассоциировано с высоким риском обострений болезни независимо от степени ее тяжести [4]. Так, по данным исследования ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*) доказано, что повышение концентрации воспалительных маркеров в сыворотке крови (фибриногена, СРБ, интерлейкинов (IL)-6 и -8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α)), лейкоцитов крови может предсказать развитие обострения и высокую вероятность летального исхода при ХОБЛ в сравнении с таковыми показателями у пациентов без признаков воспаления [5].

В исследовании *B.R. Celli* продемонстрировано, что такие биомаркеры, как число лейкоцитов, уровни фибриногена, хемокинового лиганда CC18, поверхностного белка D, СРБ, секреторного белка клеток Клара-16, IL-6 и -8, TNF- α , наряду с возрастом, индексом массы тела (ИМТ) и числом прежних госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в совокупности являются предикторами смерти [6]. Факторы воспаления, выделяемые соединительной тканью, также имеют важное значение [7]. Соединительнотканьные маркеры могут не только указывать на сам факт активизации процессов ремоделирования в дыхательных путях, но и быть важным прогностическим фактором

обострений и смерти. Например, коллаген IV типа признан предиктором летального исхода ХОБЛ [8]. До недавнего времени при данной патологии большое внимание уделялось эозинофилам, но последние публикации указывают на тот факт, что само по себе количество эозинофилов в крови без истории предыдущих обострений не является клинически важным предиктором риска будущего обострения [9].

До сих пор исследователям механизмов воспаления при ХОБЛ не удалось выявить универсального и эффективного маркера предиктора обострений, прогрессирования заболевания и летальности. Заслуживает внимания изучение гиалуроновой кислоты (ГК), которая синтезируется фибробластами и играет важную регуляторную роль не только в функционировании соединительной ткани, но и в воспалительных процессах. Интересен факт неоднозначной роли ГК в воспалении, поскольку анти- или провоспалительный эффект тесно связан с молекулярной массой ГК. Так, при массе молекулы ГК $> 10^6$ Да обнаруживается ингибирующий эффект на воспаление, между тем короткие молекулы ГК (массой 150–250 тыс. Да), синтезируемые в ответ на повреждение ткани, наоборот, обладают провоспалительным действием. При обследовании больных ХОБЛ высокая концентрация ГК выявлена не только в бронхоальвеолярном лаваже, но и в сыворотке крови [10]. Сообщается, что ГК способна депонироваться как в бронхиальной стенке, так и в альвеолах [11]. Сравнительно недавно появились убедительные данные о том, что ГК может использоваться как маркер патологической перестройки бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессионального генеза [12].

Для клинической практики прогноз развития обострений ХОБЛ имеет решающее значение, поскольку от него зависит объем проводимой терапии, в т. ч. назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Таким образом, поиск биомаркеров риска будущих обострений ХОБЛ является актуальной проблемой.

Целью данного исследования явилось изучение зависимости между концентрацией ГК в сыворотке

крови и частотой обострений ХОБЛ ПЭ, обусловленной воздействием кремнеземсодержащей пыли, и обоснование определения ГК как предиктора обострений ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали работники ($n = 78$) легкой промышленности Горьковского автомобильного завода (Нижний Новгород), находившиеся в постконтактном периоде и наблюдавшиеся в терапевтической клинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора.

Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании критериев Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD*, 2021) и Клинических рекомендаций Российского респираторного общества [13]. ПЭ заболевания доказана в ходе подробного расследования, проведенного по алгоритму, принятому в отечественной профессиональной медицине (данные первичной медицинской документации, информация о проведенных периодических медицинских осмотрах, санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, экспозиция факторам вредности, стаж работы во вредных и опасных условиях труда) [14]. Диагноз ХОБЛ ПЭ установлен врачебной комиссией в соответствии с действующей нормативной базой (Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.00 № 967 (ред. от 24.12.14) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.12 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»).

Главным критерием исключения из исследования являлось обострение ХОБЛ ПЭ. Из исследования также были исключены пациенты с хроническими соматическими заболеваниями в фазе декомпенсации, а также со значимой патологией гепатобилиарной системы (цирроз и фиброз печени), болезнями соединительной ткани и подкожной клетчатки и злокачественными новообразованиями. При этом подробный анализ коморбидности не проводился.

Медикаментозная терапия ХОБЛ ПЭ соответствовала Клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [13] и рекомендациям GOLD (2021) [15]. Длительность базисной терапии составляла не менее 5 лет.

Проведенное исследование полностью соответствовало общепринятым международным этическим стандартам, в частности Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), а также российским нормативным актам (Приказ Минздрава РФ от 19.06.03 № 266). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), выраженности симптомов по шкале выраженности одышки (*modi-*

fied Medical Research Council – mMRC) и оценочного теста ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*), частоты обострений и получаемой терапии обследуемые были распределены на 3 группы:

- 1-ю группу составили пациенты ($n = 30$) группы В (≥ 2 баллов по mMRC) с ХОБЛ II степени тяжести (GOLD), получавшие фиксированную двойную бронходилатацию длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) и длительно действующими β_2 -агонистами адreno-рецепторов (ДДБААР);
- 2-ю группу ($n = 16$) – пациенты группы В (≥ 2 баллов по mMRC) с ХОБЛ III–IV степени тяжести (GOLD), получающие фиксированную двойную бронходилатацию ДДАХП и ДДБААР;
- 3-ю группу ($n = 32$) – пациенты группы D с ХОБЛ III–IV степени тяжести (GOLD), получавшие тройную терапию (2 ДДБААР и иГКС). У таких больных часто возникали обострения, они получали фиксированную комбинацию иГКС и ДДБААР, а также ДДАХП.

Частоту обострений ХОБЛ ПЭ определяли в соответствии с критериями GOLD (частые обострения фиксировались при наличии либо 1 эпизода госпитализации в стационар по поводу обострения, либо при регистрации ≥ 2 среднетяжелых обострений в течение года на основании анамнеза).

У пациентов 1-й и 2-й групп степень бронхиальной обструкции различалась, но вместе с тем имелись клинически выраженные симптомы (≥ 2 балла по mMRC и ≥ 10 баллов по CAT). Также эти группы характеризовались редкой частотой обострений (1 нетяжелое обострение в год, не приводившее к госпитализации), в связи с этим для терапии выбиралась комбинация ДДБААР и ДДАХП. В 3-й группе наравне с выраженными симптомами (≥ 2 баллов по mMRC, ≥ 10 баллов по CAT) у больных фиксировались частые обострения по критериям GOLD. В связи с этим применялась тройная терапия: фиксированная комбинация иГКС и ДДБААР с добавлением ДДАХП.

В клинике все пациенты прошли стандартное клиническое обследование (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13.11.12 № 911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях» и от 15.11.12 № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Пульмонология”»). Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра *Spirolab III ОХУ* (Италия) с оценкой следующих параметров: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$ и расчетного соотношения этих параметров ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$) – модифицированного индекса Тиффно. Тест с бронхолитическим препаратом выполнялся с использованием сальбутамола 400 мкг.

Концентрация ГК (нг / мл) исследовалась в сыворотке крови количественным методом при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для коммерческого использования *Hyaluronik Acid (HA) Test Kit (Corgenix*

Inc., США). Забор крови производился утром натощак посредством венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотка получена при помощи стандартной методики, разделена на аликвоты объемом по 0,5 мл и хранилась до исследования при температуре -80°C .

Абсолютное количество эозинофилов в крови (клеток / мкл) определяли по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы [16]. У всех пациентов оценивался ИМТ [17].

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.1* (*Statsoft Inc.*, США). Количественные данные представлены как медиана (*Me*) и межквартильный интервал [25; 75 %]: *Me* [Lq; Uq]. Распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения согласно критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий полученных данных оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (*R*) по шкале Чеддока. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$).

В табл. 1 представлены клинико-функциональные характеристики обследованных.

Как видно из табл. 1, группы обследуемых были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности работы

во вредных условиях и другим показателям ($p > 0,05$). У пациентов 1-й группы ОФВ_1 составил $> 50\%$ _{долж.}, что достоверно превышало соответствующие показатели во 2-й и в 3-й группах ($p = 0,02$). У больных 3-й группы обострения ХОБЛ ПЭ регистрировались достоверно чаще, чем в 1-й и 2-й группах ($p = 0,0001$).

Результаты

Результаты исследования концентрации ГК в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

По результатам анализа полученных данных показано, что у обследуемых 3-й группы (пациенты с частыми обострениями ХОБЛ) уровень ГК в сыворотке крови достоверно превышал таковой у больных 1-й и 2-й групп совокупно ($p = 0,004$). У пациентов 3-й группы концентрация ГК в сыворотке крови была максимальной и на 25 % превышала таковую у пациентов 1-й и 2-й групп, достигая в некоторых случаях 350,0 нг / мл. Достоверных различий в содержании ГК между 1-й и 2-й группами не выявлено.

В табл. 3 представлены корреляционные связи между уровнем ГК в сыворотке крови, ОФВ_1 , частотой обострений ХОБЛ и абсолютным количеством эозинофилов в крови.

При проведении корреляционного анализа выявлена наиболее значимая корреляционная связь средней силы между уровнем ГК и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,32$, $p < 0,05$), а также

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика обследуемых лиц; Me [Lq; Uq]
Table 1
Clinical and functional characteristics of the patients; Me [Lq; Uq]

Показатель	1-я группа (n = 30)	2-я группа 2 (n = 16)	3-я группа (n = 32)	p
Пол, n:				
• мужчины	24	10	23	0,44*
• женщины	6	6	9	
Возраст, годы	63 [61; 68]	66 [64,5; 68,2]	68 [65,5; 77]	0,3*
ИМТ, кг / м ²	29,0 [26,2; 33,2]	29,5 [26,3; 36,2]	27,5 [24,2; 32,4]	0,25*
Стаж работы во вредных условиях, годы	23 [22; 29]	23,5 [19; 28,5]	22 [19; 25]	0,85*
Длительность заболевания, годы	12 [5; 18]	15 [8; 15]	17,5 [14; 22]	0,07*
Факт курения, n (статус курения: курящие + бывшие курильщики)	11	7	12	0,9*
Частота обострений ХОБЛ ПЭ	Редко	Редко	Часто	0,0001*
ОФВ_1 , % _{долж.}	63 [58; 71]	42,5 [36; 47,5]	42 [31; 51,5]	0,02* 1,0**
mMRC, баллы	≥ 2	≥ 2	≥ 2	–
CAT, баллы	≥ 10	≥ 10	≥ 10	–
Среднее значение числа эозинофилов в периферической крови за 5 лет наблюдения, клеток / мкл***	178 [149; 241]	201 [138; 263]	246 [172; 296]	0,16*

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; ОФВ_1 , %_{долж.} – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – шкале выраженности одышки; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест хронической обструктивной болезни легких; p^* – достоверность различий между 1-й, 2-й и 3-й группами; p^{**} – достоверность различий между 2-й и 3-й группами; *** – эозинофилы определялись в крови при динамическом наблюдении вне периодов обострения.

Note: p^* , statistical significance of the differences between group 1, group 2 and group 3; p^{**} , statistical significance of the differences between group 2 and group 3; ***, eosinophils were detected in the blood during follow-up outside the periods of exacerbation.

Таблица 2
 Концентрация гиалуриновой кислоты в сыворотке крови у обследованных лиц; Me [Lq; Uq]
 Table 2
 The serum concentration of hyaluronic acid of the patients; Me [Lq; Uq]

Показатель	1-я и 2-я группы (n = 46)	3-я группа (n = 32)
Частота обострений ХОБЛ ПЭ	Редко	Часто
ГК, нг / мл	158,4 [97,3; 182,6]	208,5 [160,5; 315,9]
p^*	0,004	

Примечание: ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; ГК – гиалуриновая кислота; p^* – достоверность различий между 1-й, 2-й и 3-й группами.

Note: p^* , statistical significance of the differences between groups 1 + 2 and group 3.

Таблица 3
 Корреляционные связи между частотой обострений хронической обструктивной болезни легких исследуемыми показателями; коэффициент корреляции Спирмена, r
 Table 3
 Correlations between the frequency of COPD exacerbations and the studied indicators; Spearman correlation coefficient, r

Показатель / коэффициент корреляции (r)	Эозинофилы в крови, клеток / мкл	ГК, нг / мл	ОФВ ₁ , % _{долж.}	Частота обострений
ГК, нг / мл	0,18*		-0,23*	0,32*
ОФВ ₁ , % _{долж.}	-0,09	-0,23*		-0,32*
Частота обострений, %	0,20*	0,32*	-0,32*	
Эозинофилы в крови, клеток / мкл		0,18*	-0,09	0,20*

Примечание: ГК – гиалуриновая кислота, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0,05$.

между ОФВ₁ и частотой обострений ХОБЛ (обратная связь – при $r = -0,32$, $p < 0,05$). Обнаружена слабая связь между абсолютным количеством эозинофилов и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,2$, $p < 0,05$). Выявлена также слабая корреляция между уровнем ГК и ОФВ₁ (обратная связь – при $r = -0,23$, $p < 0,05$), уровнем ГК и абсолютным количеством эозинофилов (прямая связь – при $r = 0,18$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные данные позволяют утверждать, что наличие повышенной концентрации ГК в сыворотке крови может свидетельствовать о более частых обострениях ХОБЛ, воспалительных процессах в легких и ухудшении состояния бронхиальной проходимости. Последнее положение о связи ГК с состоянием легочной вентиляции при бронхолегочной патологии подтверждено в предыдущих исследованиях [12].

В процессе воспаления ГК соединяется с внутренним α -ингибитором, образуя комплекс, который усиливает миграцию активированных лимфоцитов и эозинофилов в очаг воспаления и способствует их адгезии к эндотелию сосудов [18]. Эти данные подтверждает выявленная прямая корреляция между концентрацией ГК и абсолютным количеством эозинофилов как показателем воспалительного процесса. Этот факт представляется очень существенным, поскольку роль эозинофилов как предиктора обострений ХОБЛ чрезвычайно важна и одновременно противоречива. С одной стороны, у > 70 % больных ХОБЛ регистрируется > 150 клеток / мкл

эозинофилов. Вместе с тем само по себе повышение числа эозинофилов без учета анамнеза обострений не имеет прогностической ценности в оценке риска будущих обострений ХОБЛ [9]. Это подтверждается результатами данной работы: хотя число эозинофилов в крови прямо коррелировало с частотой обострений, группы больных ХОБЛ статистически значимо не различались по данному лабораторному показателю. Надо отметить, что у пациентов 3-й группы, с частыми обострениями и снижением ОФВ₁ до < 50 %_{долж.}, выявлена тенденция к увеличению числа эозинофилов на 19 % ($p = 0,16$). Важно, что в обеих группах обследуемых с редкими обострениями ХОБЛ число эозинофилов крови составляло > 150 клеток / мкл. При этом все больные получали длительную двойную бронходилатационную терапию. В научной литературе появились данные о том, что при применении иГКС снижается частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ при любом исходном уровне эозинофилов крови (как < 150, так и ≥ 150 клеток / мкл) [19]. Однако полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют, что содержание эозинофилов даже > 150 клеток / мкл не может являться императивным основанием для применения иГКС.

Поскольку на практике во многих случаях ретроспективно не удается собрать адекватный анамнез по истинному числу обострений, ГК можно рассматривать как возможный маркер фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями. Наряду с этим выявленная коррелятивная связь ГК с эозинофилами и обострениями ХОБЛ характеризует этот показатель как ценный параметр для прогноза будущих обострений.

Заключение

Обнаружено значительное увеличение содержания ГК в сыворотке крови пациентов, длительное время контактировавших с кремнеземсодержащей пылью. Установлены корреляционные связи между уровнем ГК, частотой обострений ХОБЛ ПЭ, показателями спирометрии и относительным количеством эозинофилов в крови. Все это позволяет рекомендовать использование ГК в клинической практике как биохимического маркера не только прогрессирования бронхолегочной патологии, но и ценного дополнительного критерия в оценке риска обострений у больных ХОБЛ ПЭ.

Литература

1. Федотов В.Д., Шония М.Л., Белоусько Н.И. Клинико-прогностические аспекты взаимоотношений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии и хронического необструктивного бронхита. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60 (1): 53–58. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-53-58.
2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Hillas G., Perlikos F., Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 1579–1586. DOI: 10.2147/COPD.S106160.
4. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (1): 6–14. DOI: 10.1164/rccm.200510-1659PP.
5. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
6. Ritchie A.I., Wedzicha J.A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin. Chest Med.* 2020; 41 (3): 421–438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
7. Chilosi M., Poletti V., Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 3. DOI: 10.1186/1465-9921-13-3.
8. Rønnow S.R., Bülow S.J.M., Langholm L.L. et al. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 63. DOI: 10.1186/s12931-019-1026-x.
9. Singh D., Wedzicha J.A., Siddiqui S., de la Hoz A. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 240. DOI: 10.1186/s12931-020-01482-1.
10. Ormiston M.L., Slaughter G.R., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): 148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
11. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
12. Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А. и др. Гиалуриновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 679–684. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-03-15-54.

14. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/gold-report-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf [Accessed: June 10, 2021].
16. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие. М.: Лабора; 2009. Т. 1.
17. Органов Р.Г., ред. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-е изд. М.: Солиция-Полигра; 2010.
18. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P. et al. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
19. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.

Поступила: 06.08.21

Принята к печати: 04.10.22

References

1. Fedotov V.D., Shoniya M.L., Belous'ko N.I. [Clinical and prognostic aspects of the relationship of chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology and chronic non-obstructive bronchitis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60 (1): 53–58. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-53-58 (in Russian).
2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Hillas G., Perlikos F., Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 1579–1586. DOI: 10.2147/COPD.S106160.
4. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (1): 6–14. DOI: 10.1164/rccm.200510-1659PP.
5. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
6. Ritchie A.I., Wedzicha J.A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin. Chest Med.* 2020; 41 (3): 421–438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
7. Chilosi M., Poletti V., Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 3. DOI: 10.1186/1465-9921-13-3.
8. Rønnow S.R., Bülow S.J.M., Langholm L.L. et al. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 63. DOI: 10.1186/s12931-019-1026-x.
9. Singh D., Wedzicha J.A., Siddiqui S., de la Hoz A. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 240. DOI: 10.1186/s12931-020-01482-1.
10. Ormiston M.L., Slaughter G.R., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): 148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
11. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
12. Fedotov V.D., Blinova T.V. Strakhova L.A. et al. [Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 679–684. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684 (in Russian).
13. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. [Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic

- obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2018; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
14. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. [Occupational respiratory diseases: guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
 15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/gold-report-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf [Accessed: June 10, 2021].
 16. Men'shikov V.V., ed. [Clinical laboratory techniques: a reference guide]. Moscow: Labora. 2009. Vol. 1 (in Russian).
 17. Organov R.G., ed. [National guidelines for the diagnosis and significance of metabolic syndrome]. 3rd edn. Moscow: Solitsea-Poligra; 2010 (in Russian).
 18. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P. et al. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
 19. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.

Received: August 06, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Федотов Василий Дмитриевич — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ассистент кафедры госпитальной терапии имени В.Г.Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Vasily D. Fedotov, Candidate of Medicine, Senior Research Scientist, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, assistant professor of V.G.Vogralik Hospital Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; chief non-staff pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Nizhegorodskaya oblast; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Хлыстов Алексей Сергеевич — студент VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: khlistovas.1997@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0136-7133>)

Alexei S. Khlystov, VI year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: khlistovas.1997@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0136-7133>)

Блинова Татьяна Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: btvdn@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

Tat'yana V. Blinova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Re-

search Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: btvdn@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

Страхова Лариса Анатольевна — научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

Larisa A. Strakhova, Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

Лавренко Наталья Александровна — к. м. н., заведующая профпатологическим отделением Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2439-5196>)

Natal'ya A. Lavrenyuk, Candidate of Medicine, Head of the Occupational Pathology Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2439-5196>)

Добротина Ирина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии имени В.Г.Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: dobrotina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-6702>)

Irina S. Dobrotina, Candidate of Medicine, Associate Professor, V.G.Vogralik Hospital Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: dobrotina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-6702>)

Участие авторов

Федотов В.Д. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Хлыстов А.С. — сбор данных (10 %)

Блинова Т.В. — написание текста, обсуждение рукописи (25 %)

Страхова Л.А. — сбор данных, применение статистических методов анализа, подготовка рукописи (25 %)

Добротина И.С. — редактирование, обсуждение (10 %)

Authors Contribution

Fedotov V.D. — manuscript text writing, discussion, manuscript editing (30%)

Khlystov A.S. — data collecting (10%)

Blinova T.V. — text writing, discussion of the manuscript (25%)

Strakhova L.A. — data / evidence collection, statistical analysis, preparation of the manuscript (25%)

Dobrotina I.S. — text editing, discussion (10%)

Анализ эффективности отказа от табакокурения у пациентов с туберкулезом легких в условиях стационара

Н.В. Чумоватов¹, Н.С. Антонов^{1,2}, Г.М. Сахарова^{1,2} ✉, Н.А. Черных¹, В.В. Романов¹, А.Э. Эргешов¹, Л.И. Русакова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127254, Москва, Россия, ул. Добролюбова, 11

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время потребление табака является ведущей причиной (16 %) всех смертей среди взрослого населения. По данным исследований, проведенных в России и других странах, выявлена взаимосвязь табакокурения (ТК) и заболеваемости туберкулезом легких (ТЛ). В связи с негативным воздействием табачного дыма на течение туберкулеза и эффективность лечения возникает необходимость разработки подходов к отказу от ТК у пациентов с ТЛ. **Целью** исследования явилась оценка эффективности лечения ТЛ у курящих пациентов в сочетании с никотинзаместительной терапией (НЗТ) в стационарных условиях. **Материалы и методы.** В проспективное исследование включены пациенты ($n = 27$) с подтвержденным диагнозом ТЛ в возрасте 18 лет и старше, активные курильщики. Из исследования исключались лица с бронхиальной астмой и онкологическими заболеваниями, неподтвержденным диагнозом ТЛ, курением в анамнезе. В группе исследования проводился анализ статуса курения — оценивались длительность курения, количество выкуриваемых сигарет в день с расчетом индекса курения, степень никотиновой зависимости (НЗ), наличие симптомов отмены, мотивация пациентов к отказу от курения. Принцип лечения НЗ заключался в назначении никотинсодержащих препаратов в дозе, зависящей от степени НЗ, при полном отказе от ТК с 1-го дня лечения. Продолжительность лечения составляла 12 нед. Результаты. Через 4 мес. лечения ТЛ у пациентов, отказавшихся от ТК, прекращение бактериовыделения выявлялось в 2 раза чаще, закрытие полостей распада в легочной ткани — в 2,5 раза чаще, купирование системных воспалительных реакций — в 2 раза чаще по сравнению с таковыми у продолжающих курить. **Заключение.** Продемонстрирована большая эффективность терапии ТЛ у отказавшихся от курения пациентов в сочетании с применением НЗТ для отказа от ТК по сравнению с таковым у продолжающих курить.

Ключевые слова: туберкулез, табакокурение, лекарственная устойчивость, бактериовыделение, отказ от курения, никотинзаместительная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Чумоватов Н.В. и соавт., 2022

Для цитирования: Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Черных Н.А., Романов В.В., Эргешов А.Э., Русакова Л.И. Анализ эффективности отказа от табакокурения у пациентов с туберкулезом легких в условиях стационара. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 869–875. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-869-875

Analysis of the effectiveness of smoking cessation in patients with pulmonary tuberculosis in a hospital setting

Nikita V. Chumovатов¹, Nikolay S. Antonov^{1,2}, Galina M. Sakharova^{1,2} ✉, Natalia A. Chernyh¹, Vladimir V. Romanov¹, Atadzhan E. Ergeshov¹, Larisa I. Rusakova¹

¹ Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

² Russian Research Institute of Health, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Dobrolyubova 11, Moscow, 127254, Russia

Abstract

According to the WHO, tobacco use is currently the leading cause (16%) of all adult deaths. Studies conducted in many countries and in the Russian Federation have revealed the association between smoking and pulmonary tuberculosis (PT). Due to the negative impact of tobacco smoking on the course of tuberculosis and the effectiveness of treatment, there is a need to develop approaches to smoking cessation in patients with PT. **Aim.** To evaluate the effectiveness of the treatment of PT in smoking patients in combination with nicotine replacement therapy in an inpatient setting. **Methods.** The study included 27 patients with a confirmed diagnosis of PT. The inclusion criteria for the study were: age 18 years and older, patients who are currently active smokers, and a confirmed diagnosis of PT. The exclusion criteria were the presence of asthma and oncological diseases, unconfirmed diagnosis of PT, and earlier history of tobacco use. In the study group, an analysis of the smoking status was carried out. This status was based on the length of smoking period, number of cigarettes per day, and calculation of the smoking patient index. The degree of nicotine addiction, the presence of withdrawal symptoms, and the motivation of patients to quit smoking were assessed. The principle of nicotine dependence treatment was to prescribe nicotine-containing drugs in a dose depending on the degree of nicotine addiction. The duration of treatment was 12 weeks. **Results.** After 4 months of PT treatment, the cessation of bacterial excretion was detected 2 times more often, the closure of decay cavities in the lung tissue — 2.5 times more often, the relief of systemic inflammatory reactions — 2 times more often in patients who quit smoking than in

patients who continue to smoke. **Conclusion.** This study showed that the treatment of PT in smokers was more effective in combination with nicotine replacement therapy for smoking cessation than when the patients continued to smoke.

Key words: tuberculosis, tobacco smoking, drug resistance, bacterial excretion, smoking cessation, nicotine replacement therapy.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Chumovатов N.V. et al., 2022

For citation: Chumovатов N.V., Antonov N.S., Sakharova G.M., Chernyh N.A., Romanov V.V., Ergeshov A.E., Rusakova L.I. Analysis of the effectiveness of smoking cessation in patients with pulmonary tuberculosis in a hospital setting. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 869–875 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-869-875

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время потребление табака является ведущей причиной (16 %) всех смертей среди взрослого населения старше 30 лет [1, 2]. По прогнозам ВОЗ, в середине XXI в. > 1 млрд смертей будут связаны с потреблением табака [3]. При этом табачный дым является одной из лидирующих причин заболеваемости и смерти, которую можно предотвратить. В Российской Федерации ежегодно регистрируются около 400 тыс. преждевременных смертей от заболеваний, связанных с потреблением табака [4]. У курящих лиц чаще возникают и более тяжело протекают многие инфекционные заболевания, в т. ч. туберкулез легких (ТЛ). По результатам исследований, проведенных в Российской Федерации и многих других странах, выявлена взаимосвязь табакокурения (ТК) и заболеваемости ТЛ [5].

По данным ВОЗ, от туберкулеза ежегодно умирают 1,3 млн человек, а от заболеваний, вызванных потреблением табака, — 7 млн [6, 7]. При ТК и ассоциированных с ним хронических заболеваниях усложняется своевременная диагностика ТЛ, увеличиваются вероятность бактериовыделения (БВ) и сроки планируемого специфического лечения [8]. Доказано, что у курящих пациентов в 3,5 раза чаще наблюдается БВ, в 6,5 раза чаще встречаются распространенные формы специфического процесса (более чем в 2 сегментах легочной ткани), в 4,5 раза увеличивается вероятность формирования фиброзно-кавернозного ТЛ [9]. В связи с негативным действием табачного дыма на течение ТЛ и эффективность проводимого лечения возникает необходимость разработки подходов к отказу от ТК у пациентов с ТЛ.

Учитывая длительное пребывание пациентов в условиях стационара, наиболее эффективным методом отказа от курения для госпитализированных пациентов с ТЛ может стать никотинзаместительная терапия (НЗТ), основу которой составляют следующие принципы [10]:

- снижение тяги к курению;
- ослабление симптомов отмены;
- уменьшение положительного подкрепления от приема никотина за счет снижения высвобождения дофамина или снижения чувствительности ацетилхолиновых рецепторов;
- формирование положительного подкрепления, не связанного с поступлением никотина.

По данным многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, за период наблюдения ≥ 6 мес. подтвердилась высокая эффективность НЗТ для лечения никотиновой зависимости (НЗ) [11].

Целью исследования явилась оценка эффективности стандартного лечения ТЛ у курящих пациентов в сочетании с НЗТ в стационарных условиях.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены пациенты ($n = 27$: 18 (66,7 %) мужчин, 9 (33,3 %) женщин; средний возраст мужчин — 36 лет, женщин — 36,2 года) с подтвержденным диагнозом ТЛ (группа исследования).

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- активное курение в настоящее время;
- подтвержденный диагноз ТЛ.

Критерии исключения:

- наличие бронхиальной астмы и онкологических заболеваний;
- неподтвержденный диагноз ТЛ;
- потребление табака в анамнезе (бывшие курильщики).

Проанализирована половая и возрастная структура группы исследования. Клинические формы ТЛ оценивались согласно отечественной классификации туберкулеза, принятой на VII Российском съезде фтизиатров [12]. Распространенность специфического процесса оценивалась по количеству пораженных сегментов, долей или всего легкого, вовлеченного в патологический процесс. Проанализировано наличие БВ, подтвержденного методом люминесцентной микроскопии или посева на жидкие и плотные питательные среды. Изучены сведения о лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя на основании молекулярно-генетических и микробиологических методов, рассмотрены стандартные схемы режимов химиотерапии (РХТ).

Системные воспалительные реакции оценивались по данным лабораторных обследований — показателям скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), уровня фибриногена. У пациентов группы исследования проводился анализ статуса курения, в рамках которого оценивались длительность курения, количество выкуриваемых сигарет в день с расчетом индекса курения (ИК) по формуле:

$$\text{ИК} = \frac{\text{количество сигарет в сутки} \times \text{общий стаж курения (годы)}}{20}$$

Степень НЗ оценивалась с помощью теста Фагерстрема, выявлялось наличие симптомов отмены с помощью индивидуального опросника. Мотивация

пациентов к отказу от курения оценивалась по тесту Прохаска.

Лечение НЗ заключалось в назначении никотинсодержащих препаратов в дозе, зависящей от степени НЗ, при полном отказе от ТК с 1-го дня лечения. Продолжительность лечения составляла 12 нед. с постепенным снижением дозы лекарственного препарата по 2 схемам с помощью никотинсодержащего трансдермального пластыря (10 мг / 16 ч, 15 мг / 16 ч, 25 мг / 16 ч) и жевательной резинки (2 мг).

Схема 1 включала 3 этапа:

- 1-й – пластырь 25 мг 4 нед., жевательная резинка 2 мг 5–6 раз в сутки 4 нед.;
- 2-й – пластырь 15 мг 4 нед., жевательная резинка 2 мг по необходимости;
- 3-й – пластырь 10 мг 4 нед., жевательная резинка 2 мг по необходимости.

Схема 2 включала 2 этапа:

- 1-й – пластырь 15 мг 4–8 нед., жевательная резинка 3–5 раз в сутки;
- 2-й – пластырь 10 мг 4–8 нед., жевательная резинка 2 мг по необходимости.

Приведенные схемы НЗТ являлись базовыми при первичном назначении лечения с учетом степени НЗ. При НЗ по тесту Фагерстрема ≥ 8 баллов назначалась схема 1, в других случаях – схема 2. В процессе лечения у пациентов осуществлялся контроль над выраженностью симптомов отмены, при необходимости схема лечения корректировалась.

Пациенты группы исследования в зависимости от согласия бросить курить были распределены на 2 группы:

- 1-ю группу ($n = 18$) составили пациенты, у которых проводилась стандартная противотуберкулезная терапия (ПТТ) с учетом данных о ЛЧ микобактерий туберкулеза (МБТ) и индивидуальной переносимости химиотерапии, а также НЗТ;
- 2-ю группу ($n = 9$) – пациенты, у которых также проводилась стандартная ПТТ, но без применения НЗТ.

Для оценки эффективности терапии проводился сравнительный анализ результатов лечения пациентов 1-й и 2-й групп через 1, 2 и 4 мес.

Критериями эффективности лечения являлись сроки прекращения БВ, рассасывания очагово-инfiltrативных изменений в легких и закрытия полостей распада по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, купирования системных воспалительных реакций.

Для оценки статистической значимости различий между группами, связанной с отказом от ТК, использовались метод проверки зависимости в таблице сопряженности признаков 2×2 с применением критерия χ^2 (степень свободы – 1) с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета *Statistica 13*.

Результаты

По результатам исследования впервые выявленный туберкулезный процесс установлен у 8 (29,6 %)

пациентов, рецидивы специфического процесса – у 9 (33,4 %), 10 (37 %) пациентов ранее получали ПТТ.

Распространенные формы туберкулезного процесса установлены у 21 (77,8 %) пациента, ограниченные – у 6 (22,2 %). БВ выявлено у 15 (56 %) пациентов, у 44 % пациентов БВ отсутствовало.

Процентное распределение пациентов группы исследования в зависимости от клинической формы туберкулеза представлено на рис. 1.

В структуре клинических форм туберкулеза отмечалось преобладание инфильтративного ТЛ – 9 (33,3 %) случаев – и фиброзно-кавернозного ТЛ – 9 (33,3 %) больных. Туберкулемы легких встречались у 7 (26 %), цирротический туберкулез – у 1 (3,7 %), очаговый туберкулез – у 1 (3,7 %) пациента (см. рис. 1).

Процентное распределение пациентов группы исследования в зависимости от выявленной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя (МБТ) представлено на рис. 2.

В структуре ЛУ возбудителя у 12 (44,5 %) пациентов отмечалось преобладание широкой ЛУ (ШЛУ), множественная ЛУ (МЛУ) установлена у 6 (22,2 %) пациентов, ЛУ к изониазиду – у 2 (7,4 %). ЛЧ МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам установлена в 7 (25,9 %) случаях.

Повышение системных воспалительных реакций, которые оценивались по уровню СОЭ, СРБ и фибриногену, установлено при поступлении у 13 (48,1 %) пациентов. У остальных пациентов данные показатели составляли пределы нормы.

Процентное распределение пациентов в зависимости от режима ПТТ представлено на рис. 3.

ПТТ проводилась по 1-му РХТ у 3 (11,1 %) пациентов, по 2-му – у 2 (7,5 %), по 4-му – у 4 (14,8 %), по 5-му – у 15 (55,5 %). Индивидуальный режим лечения назначен 3 (11,1 %) больным.



Рис. 1. Структура клинических форм туберкулеза в группе исследования; %

Figure 1. The structure of clinical forms of tuberculosis in the study group; %



Рис. 2. Структура лекарственной устойчивости возбудителя; %
Figure 2. The structure of drug resistance of the pathogen; %

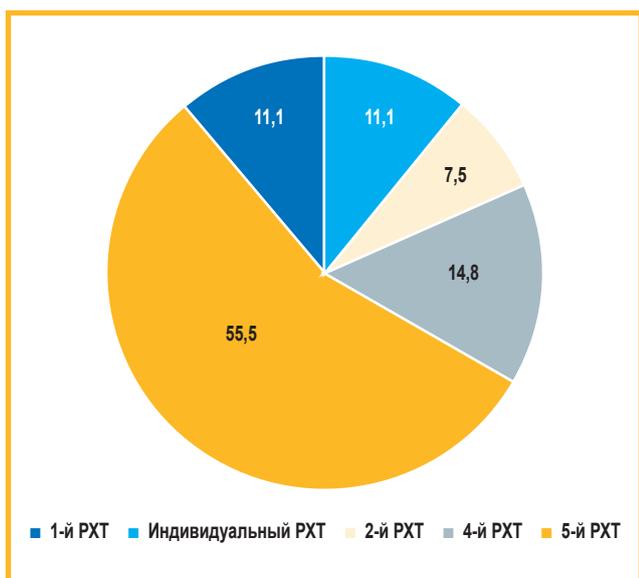


Рис. 3. Структура режимов противотуберкулезной терапии в группе исследования; %
Примечание: РХТ – режим химиотерапии.
Figure 3. The structure of anti-tuberculosis therapy regimens in the study group; %

Оценка статуса курения

У всех пациентов проводилась оценка статуса курения с расчетом ИК. Средний ИК составил 15,5, что свидетельствует о высоком уровне потребления табака в группе исследования. С помощью теста Фагестрема установлены следующие степени НЗ:

- высокая ($n = 9$);
- средняя ($n = 8$);
- слабая ($n = 6$);
- очень слабая ($n = 4$).

Наличие симптомов отмены (раздражительность, снижение внимания, беспокойство, подавленность, нервозность, возбудимость) отмечались у 18 пациентов, у 9 таковые отсутствовали. Также в анализ статуса курения включалась оценка мотивации пациента бросить курить. Высокая мотивация установлена в 14, слабая – в 10 случаях. У 3 пациентов мотивация к отказу от ТК отсутствовала. Степень мотивации к отказу от ТК учитывалась при распределении пациентов в группы.

На основании полученных данных оценки статуса курения у 18 пациентов установлен синдром отмены табака (F17.3), у 9 – синдром зависимости от табака (F17.2).

Лечение никотиновой зависимости

С учетом мотивации к отказу от ТК в 1-ю группу были включены пациенты ($n = 18$), которые получали комплексное лечение, включающее стандартное ПТТ и НЗТ. Включенные во 2-ю группу пациенты ($n = 9$) получали только стандартную ПТТ.

Среди пациентов 1-й группы схема 1 НЗТ назначена 8 пациентам с учетом степени НЗ и количества выкуриваемых сигарет в день, схема 2 – 10 пациентам. После отказа от курения на фоне НЗТ у пациентов контролировалась выраженность симптомов отмены. В связи с сохранением симптомов отмены на фоне проводимого лечения проведена коррекция НЗТ ($n = 2$) в виде замены схемы 2 на схему 1.

Эффективность лечения

Эффективность отказа от ТК при лечении ТЛ оценивалась с помощью сравнительного анализа данных пациентов 1-й и 2-й групп по срокам прекращения БВ, времени рассасывания очагово-инфильтративных изменений и закрытия полостей распада, нормализации показателей системных воспалительных реакций.

Бактериовыделение. Процентное распределение пациентов по срокам прекращения БВ в 2 группах представлено в табл. 1.

При расчете показателей у пациентов значение критерия χ^2 составило 3,71, что соответствует уровню статистической значимости $p = 0,0540$. Значение критерия Фишера составило $p = 0,0297$ (см. табл. 1).

Таким образом, БВ статистически значимо раньше прекращалось в группе пациентов, бросивших курить, по сравнению с продолжающими курение.

Таблица 1
Распределение пациентов по срокам прекращения бактериовыделения ($n = 27$); %

Table 1
Distribution of patients by terms of cessation of bacterial excretion ($n = 27$); %

Группа	1 мес.	2 мес.	4 мес.
1-я	25	50	87,5
2-я	0	42,8	42,8

Рассасывание очагово-инфильтративных изменений и закрытие полостей распада. Процентное распределение пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от времени рассасывания очагово-инфильтративных изменений и закрытия полостей распада представлено в табл. 2.

При расчете показателей у пациентов 1-й группы значение критерия χ^2 составило 3,01, что соответствует уровню значимости 0,0827, а критерий Фишера – $p = 0,0370$. Во 2-й группе критерий χ^2 составил 3,36, что соответствует уровню статистической значимости $p = 0,0670$, а критерий Фишера – $p = 0,0341$ (см. табл. 2).

Таким образом, сроки рассасывания очагово-инфильтративных изменений и закрытия полостей в группе пациентов, которые бросили курить, были существенно короче по сравнению с таковыми у продолжающих курить.

Таблица 2
Распределение пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от времени рассасывания очагово-инфильтративных изменений и закрытия полостей распада; %

Table 2
Distribution of patients in groups 1 and 2 depending on the time of resorption of focal infiltrative changes and closure of decay cavities; %

Группа	2 мес.	4 мес.
Рассасывание очагово-инфильтративных изменений		
1-я	94,4	100
2-я	55,6	88,9
Закрытие полостей распада		
1-я	27,3	63,6
2-я	0	25

Системные воспалительные реакции. Процентное распределение пациентов 1-й и 2-й групп по скорости купирования системных воспалительных реакций (повышение СОЭ, СРБ, уровня фибриногена) приведено в табл. 3.

Критерий χ^2 составил 3,71, что соответствует уровню статистической значимости $p = 0,054$, а критерий Фишера – $p = 0,0297$ (см. табл. 3).

Таблица 3
Распределение пациентов 1-й и 2-й групп (n = 27) в зависимости от срока нормализации показателей системных воспалительных реакций; %

Table 3
Distribution of patients in groups 1 and 2 (n = 27), depending on the period of normalization of indicators of systemic inflammatory reactions; %

Группа	2 мес.	4 мес.
1-я	50	83,3
2-я	28,5	40,9

Таким образом, нормализация показателей системных воспалительных реакций происходила быстрее у пациентов, бросивших курить по сравнению с таковыми у продолжающих курить.

Обсуждение

У курящих пациентов в большинстве случаев наблюдалось тяжелое течение ТЛ. Так, в группе исследования у $\frac{2}{3}$ пациентов выявлен инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез, у 80 % пациентов – распространенные формы специфического процесса, у 50 % пациентов наблюдалось БВ. ЛЧ ко всем противотуберкулезным препаратам отмечена только у $\frac{1}{4}$ пациентов, у остальных наблюдалось МЛУ, ШЛУ и ЛУ к изониазиду.

По статусу курения большинство пациентов относились к курильщикам с высокой интенсивностью ТК, что привело к развитию у них НЗ высокой степени с выраженным проявлением симптомов отмены, среди которых преобладали раздражительность, снижение внимания, беспокойство, подавленность, нервозность, возбудимость. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра диагноз синдром отмены табака (F17.3) установлен у $\frac{2}{3}$ пациентов. Данное заболевание сопровождается выраженным проявлением симптомов отмены в период абстиненции, при этом существенно затрудняется самостоятельный отказ от курения, для успеха которого требуется медикаментозное лечение НЗ.

Учитывая, что пациенты с ТЛ длительное время находятся на лечении в стационаре и получают большой объем ПТТ, метод лечения НЗ должен иметь высокую доказанную эффективность, обеспечивать длительное купирование симптомов отмены и легко применяться в ежедневной клинической практике врача-фтизиатра. В связи с этим выбрана НЗТ с применением комбинации трансдермального пластыря и жевательной резинки. Терапия назначалась пациентам с высокой мотивацией к отказу от ТК после получения от них согласия на лечение. Полный отказ от курения осуществлялся с 1-го дня начала НЗТ. При адекватно подобранной дозе никотинсодержащих препаратов все пациенты успешно прошли полный курс лечения. Необходимо отметить, что данный подход можно применять в стационарных условиях не только для полного отказа от ТК, но и временного прекращения курения при госпитализации пациентов. Короткие курсы лечения позволят усилить мотивацию пациентов к полному отказу от ТК, повысить эффективность проводимой терапии основного заболевания, что будет способствовать эффективному внедрению запрета ТК в медицинских организациях, введенного Федеральным законом № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» [13].

При лечении ТЛ у курящих пациентов в сочетании с применением НЗТ для отказа от ТК продемонстрирована более высокая эффективность по сравнению с таковой у продолжающих курить. У пациентов,

отказавшихся от ТК, прекращение БВ выявлялось в 2 раза чаще, закрытие полостей распада в легочной ткани – в 2,5 раза чаще, купирование системных воспалительных реакций – в 2 раза чаще, чем у продолжающих курить.

Отмечается также высокая статистическая значимость всех результатов исследования.

Заключение

При использовании НЗТ для отказа от ТК при лечении ТЛ у курящих пациентов повышается эффективность ПТТ. Отказ от ТК является важным компонентом в комплексном лечении туберкулезной инфекции и оказывает положительное влияние на сроки прекращения БВ, закрытие полостей распада и купирование системных воспалительных реакций.

Список сокращений

БВ – бактериовыделение
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИК – индекс курения
ЛУ – лекарственная устойчивость
ЛЧ – лекарственная чувствительность
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НЗ – никотиновая зависимость
НЗТ – никотинзаместительная терапия
ПТТ – противотуберкулезная терапия
РХТ – режим химиотерапии
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТК – табакокурение
ТЛ – туберкулез легких
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Литература

1. Gilman S.L., Xun Z., eds. Smoke: A Global History of Smoking. London: Reaktion Books; 2004. DOI: 10.1017/S002572730000990X.
2. Всемирная организация здравоохранения. Воздействие табака на здоровье. 2020. Доступно на: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics/effects-of-tobacco-on-health> [Дата обращения 06.02.22].
3. Thun M.J., Carter B.D., Feskanich D. et al. 50-year trends in smoking – related mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (4): 351–364. DOI: 10.1056/NEJMs1211127.
4. Волкова Е.В., Уткин Ю.А., Адмаева С.В., Амплеев Ф.Л. Клинические и гендерные особенности табачной зависимости у наркологов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2016; 11 (2): 54–57. DOI: 10.17116/jnevro201611611254-57.
5. Bai X., Stitzel J.A., Bai A. et al. Nicotine impairs macrophage control of mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 57 (3): 324–333. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0270OC.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
7. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512824>
8. Kruijshaar M.E., Lipman M., Essink-Bot M.L. et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (3): 296–302.
9. Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Количественная оценка связи табакокурения и туберкулеза легких.

Профилактическая медицина. 2022; 25. (1): 48–53. DOI: 10.17116/profmed20222501148.

10. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Никотинзаместительная терапия: современные подходы и многообразие выбора. Часть 1. *Наркология.* 2017; 16 (9): 70–86. Доступно на: http://www.narkotiki.ru/objects/narcology02/2017_09_spec1.pdf
11. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Никотинзаместительная терапия: современные подходы и многообразие выбора. Часть 2. *Наркология.* 2017; 16 (10): 33–43. Доступно на: http://www.narkotiki.ru/50_2327.htm
12. Приказ Минздрава России от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение № 2: Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза. Доступно на: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/40804>
13. Федеральный закон от 23.03.13 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции». Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/

Поступила: 25.04.22

Принята к печати: 04.10.22

References

1. Gilman S.L., Xun Z., eds. Smoke: A Global History of Smoking. London: Reaktion Books; 2004. DOI: 10.1017/S002572730000990X.
2. World Health Organization. [Health effects of tobacco]. 2020. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics/effects-of-tobacco-on-health> [Accessed: February 06, 2022] (in Russian).
3. Thun M.J., Carter B.D., Feskanich D. et al. 50-year trends in smoking – related mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (4): 351–364. DOI: 10.1056/NEJMs1211127.
4. Volkova E.V., Utkin Y.A., Admaeva S.V., Ampleev A.K. [Clinical and gender characteristics of tobacco dependence in addiction psychiatrists]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016; 11 (2): 54–57. DOI: 10.17116/jnevro201611611254-57 (in Russian).
5. Bai X., Stitzel J.A., Bai A. et al. Nicotine impairs macrophage control of mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 57 (3): 324–333. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0270OC.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
7. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512824>
8. Kruijshaar M.E., Lipman M., Essink-Bot M.L. et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (3): 296–302.
9. Chumovатов N.V., Antonov N.S., Sakharova G.M. et al. [Quantitative assessment of the influence of tobacco smoking on the development and course of tuberculosis]. *Profylakticheskaya meditsina.* 2022; 25 (1): 48–53. DOI: 10.17116/profmed20222501148 (in Russian).
10. Sakharova G.M., Antonov N.S. [Nicotine replacement therapy: modern approaches and variety of choices. Part 1]. *Narkologiya.* 2017; 16. (9): 70–86. Available at: http://www.narkotiki.ru/objects/narcology02/2017_09_spec1.pdf (in Russian).
11. Sakharova G.M., Antonov N.S. [Nicotine replacement therapy: modern approaches and variety of choices. Part 2]. *Narkologiya.* 2017; 16 (10): 33–43. Available at: http://www.narkotiki.ru/50_2327.htm (in Russian).
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.109 (March 21, 2003) “On the improvement of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation. Supplement No.2: Instructions for the use of the clinical classification of tuberculosis”. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/40804> (in Russian).
13. Federal Law No.15-FZ (March 23, 2013) “On protecting the health of citizens from the effects of second hand tobacco smoke, the consequences of tobacco consumption or the consumption of nicotine-containing products”. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/ (in Russian).

Received: April 25, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Чумоватов Никита Владимирович — аспирант отдела физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-71; e-mail: Necro5412@mail.ru (SPIN: 7088-5717; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>)

Nikita V. Chumovатов, Postgraduate Student, Department of Phthiology, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-90-71; e-mail: Necro5412@mail.ru (SPIN: 7088-5717; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>)

Антонов Николай Сергеевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», главный научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com (SPIN: 6259-2016; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0279-1080>)

Nikolay S. Antonov, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Department of Public Health and Demography, Russian Research Institute of Health, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Leading Researcher, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com (SPIN: 6259-2016; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0279-1080>)

Сахарова Галина Михайловна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», главный научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com (SPIN: 4335-3571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7230-2647>)

Galina M. Sakharova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Chief Researcher, Department of Public Health and Demography, Russian Research Institute of Health, Ministry of Healthcare of the Russian

Federation; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com (SPIN: 4335-3571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7230-2647>)

Черных Наталья Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-71; e-mail: natadok@inbox.ru (SPIN: 9144-7729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>)

Natalia A. Chernyh, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Phthiology, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-90-71; e-mail: natadok@inbox.ru (SPIN: 9144-7729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>)

Романов Владимир Викторович — д. м. н., профессор, заведующий отделом физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 748-30-26; e-mail: concy1984@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>)

Vladimir V. Romanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthiology, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 748-30-26; e-mail: concy1984@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>)

Эргешов Атаджан Эргешович — д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-19; e-mail: mail@mednet.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>)

Atadzhan E. Ergeshov, Doctor of Medicine, Professor, Director, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-90-19; e-mail: mail@mednet.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>)

Русакова Лариса Ивановна — д. м. н., заведующая научно-организационным отделом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-87; e-mail: larisa.rusakova@mail.ru (SPIN: 7807-6468; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9484>)

Larisa I. Rusakova, Doctor of Medicine, Head of Scientific and Organizational Department, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (499) 785-91-87; e-mail: larisa.rusakova@mail.ru (SPIN: 7807-6468; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9484>)

Участие авторов

Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Романов В.В. — концепция и дизайн исследования

Чумоватов Н.В., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Черных Н.А., Русакова Л.И. — сбор и обработка материала

Чумоватов Н.В., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. — статистическая обработка данных

Чумоватов Н.В., Сахарова Г.М., Романов В.В. — написание текста

Эргешов А.Э. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Sakharova G.M., Antonov N.S., Romanov V.V. — the concept and design of the study

Chumovатов N.V., Sakharova G.M., Antonov N.S., Chernyh N.A., Rusakova L.I. — collection and processing of material

Chumovатов N.V., Sakharova G.M., Antonov N.S. — statistical data processing

Chumovатов N.V., Sakharova G.M., Romanov V.V. — text writing

Ergeshov A.E. — editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: барьерная функция*

Е.В.Старикова , Ю.С.Галеева, Е.Н.Ильина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства: 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1А

Резюме

Дыхательные пути человека представляют собой сложную систему с собственным микробным профилем. До недавнего времени основной интерес научного сообщества вызывали микробные сообщества легких, ассоциированные с различными заболеваниями. В свете пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019) внимание сфокусировалось на микробиоте верхних дыхательных путей (ВДП), которая, как предполагается, может являться одним из факторов, оказывающих влияние на течение вирусных инфекций. **Целью** обзора, состоящего из 2 частей*, явились сбор и анализ известной к настоящему моменту информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП. Часть 2-я посвящена предположительной барьерной функции респираторной микробиоты. **Заключение.** Приведенные данные позволяют рассматривать микробные сообщества дыхательных путей в качестве участников патогенеза респираторных вирусных инфекций, в т. ч. SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus* 2).

Ключевые слова: микробиом, верхние дыхательные пути, респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Данная работа была выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 21-15-00431 «Метагеномный анализ респираторного биотопа человека на фоне пандемической коронавирусной инфекции и в последующей сезонной динамике».

© Старикова Е.В. и соавт., 2022

Для цитирования: Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: барьерная функция. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 876–884. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-876-884

The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: barrier function

Elizaveta V. Starikova , Yuliya S. Galeeva, Elena N. Il'ina

Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency: ul. Malaya Pirogovskaya 1A, Moscow, 119435, Russia

Abstract

The human respiratory tract is a complex system characterized by a series of niches colonized with specific microbial communities. Until recently, researchers were mostly interested in lung microbiomes associated with acute and chronic infections. The upper respiratory tract microbiota has gained attention during COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019) pandemic because it was suspected to influence the course and the outcome of viral infections. **Aim.** In this two-part review (see part 1, *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 745–754), we summarize current knowledge of the microbial communities at each upper respiratory tract location, considering the proposed barrier function of the respiratory microbiome. **Conclusion.** Based on the evidence presented in this review, we can see how the respiratory microbiome is involved in the pathogenesis of viral respiratory infections, including SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus* 2).

Key words: Microbiome, upper respiratory tract, respiratory viral infections, SARS-CoV-2, COVID-19.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. This work was supported by Russian Science Foundation Grant 21-15-00431 “Metagenomic analysis of the human respiratory biotope during coronavirus pandemic and subsequent seasons”.

© Starikova E.V. et al., 2022

For citation: Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Il'ina E.N. The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: Barrier function. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 876–884 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-876-884

Человеческое тело является средой обитания для микробных сообществ, нарушение структуры которых может приводить к различным заболеваниям. В настоящий момент активно изучаются закономерности функционирования микробных сообществ кишечника и влагалища, микробные сообщества респираторной системы изучены в меньшей степени.

Изначально основной интерес исследователей вызывала микробиота дыхательных путей у детей

и младенцев в свете изучения распространения детских инфекций. Для взрослых пациентов делался акцент на изучении легочного биотопа в ассоциации с хроническими болезнями легких и бронхов. Микробиота верхних дыхательных путей (ВДП) у здоровых взрослых была изучена в гораздо меньшей степени, но в недавнем времени привлекла особый интерес в связи с пандемией COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019). Стали высказываться предположения,

* Часть 2-я. 1-ю часть см. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 745–754.

что микробиота может являться одним из факторов, оказывающих влияние на ход развития инфекции, ухудшая либо улучшая течение болезни.

В данном обзоре проанализирована известная информация о микробных сообществах системы ВДП у здоровых взрослых.

Обзор разделен на 2 части*. В 1-й части описаны микробные сообщества каждого из отделов ВДП и факторы, оказывающие влияние на их состав. Во 2-й части обзора речь пойдет о предположительной барьерной функции микробиоты ВДП, позволяющей предотвращать и подавлять развитие респираторных инфекций. Известно, что в ВДП человека бессимптомно присутствуют патогенные микроорганизмы, которые при определенных условиях могут служить источником инфекций нижних отделов дыхательных путей. Помимо оппортунистических патогенов, в ВДП также присутствуют комменсальные бактерии. В одном из разделов обзора рассматриваются сложные взаимоотношения между представителями микробиоты ВДП, при этом отмечено, что представители микрофлоры вступают как в синергические, так и в антагонистические отношения, конкурируя за питательные элементы и секретируя вещества с антимикробным действием, такие как пероксид водорода и бактериоцины. Приводятся факты о взаимодействиях микроорганизмов, сведения об их сопредставленности в дыхательных путях человека на основании данных секвенирования ампликонов гена *16S* рПНК, описываются в первую очередь эксперименты по их сокультивированию *in vitro*.

Помимо межвидовых взаимодействий бактерий, рассматриваются взаимодействия представителей микробиоты ВДП с респираторными вирусами, в т. ч. SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*). Эта связь носит как синергический, так и антагонистический характер. Приводятся примеры исследований, по данным которых показано, что фактором, определяющим характер таких взаимодействий, может являться последовательность заражения. Согласно исследованиям на животных моделях, стимуляция иммунной системы бактериальными патогенами способна облегчать течение последующих респираторных вирусных инфекций. И, напротив, при колонизации бактериальными патогенами организма, в котором протекает вирусная респираторная инфекция, течение последней ухудшается.

Изложенная в обзоре информация дает комплексное представление о закономерностях формирования микробиоты ВДП и, несмотря на скудность имеющихся фактических данных, позволяет рассматривать микробное сообщество ВДП как активного участника патогенеза инфекции SARS-CoV-2.

Комменсалы, патогены и конкуренция

Известно, что в ВДП человека находятся как комменсальные, так и патогенные виды бактерий, которые могут служить источником инфекции, провоцируя возникновение пневмонии, назофарингита, менингита и других патологических состояний. В то же

время эти микроорганизмы способны существовать в носовой полости и носоглотке у здоровых взрослых, не вызывая симптомов, и, таким образом, считаются частью нормофлоры. Одно из возможных объяснений бессимптомного присутствия патогенных бактерий в ВДП человека – их сосуществование с комменсальными бактериями, которые способны сдерживать их рост, биопленкообразование и проявления вирулентности. Известные к настоящему моменту взаимодействия между населяющими дыхательный тракт бактериями схематично представлены на рисунке.

К числу патогенных видов, населяющих ВДП человека, относятся *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (а также ряд других видов рода *Streptococcus*), *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

По данным многочисленных исследований подчеркивается обратная зависимость между представленностью *S. pneumoniae* и *S. aureus*. Один из механизмов, объясняющих это явление, состоит в том, что *S. pneumoniae* производит пероксид водорода, индуцирующий SOS-систему *S. aureus*, в результате чего помимо активации процессов репарации происходит высвобождение лизогенных профагов. Ввиду того, что большая часть штаммов *S. aureus* лизогенны, а у самого *S. pneumoniae* не происходит активации SOS-системы в ответ на пероксид водорода, данная стратегия является эффективной против *S. aureus* и, возможно, других конкурирующих микроорганизмов [1]. *S. aureus*, в свою очередь, способен производить каталазу и стафилоксантин, защищающие от воздействия пероксида водорода и других окислительных стрессов [2].

Неоднозначны имеющиеся на текущий момент данные о связи такого патогена, как *H. influenzae*, с *S. aureus* и *S. pneumoniae*. На животной модели путем последовательной колонизации носовой полости новорожденных мышей показано, что наибольшей плотности популяции *H. influenzae* достигают в том случае, если в носовой полости уже находятся резидентные популяции *S. aureus* или *S. pneumoniae* [3]. Имеющиеся данные о взаимоотношениях данных бактерий в носоглотке у детей противоречивы [4, 5], при этом значимой связи между ними в носоглотке у взрослых не обнаружено [5]. В то же время *S. pneumoniae* способна подавлять рост *H. influenzae in vitro* за счет производимого бактерией пероксида водорода [6]. Кроме того, *S. pneumoniae* секретирует нейраминидазу NanA, способную отщеплять остатки сиаловых кислот (СК) от липоолигосахаридов *H. influenzae*, снижая возможности колонизации слизистых оболочек данной бактерией [7]. Следует отметить, что остатки СК присутствуют на поверхности клеток человека и стрептококковые нейраминидазы способствуют колонизации *S. pneumoniae*, удаляя остатки СК с поверхности эпителиальных клеток [8]. Можно предположить, что присутствующие в дыхательных путях *H. influenzae* и другие бактерии с СК на своей поверхности, могут служить дополнительными мишенями для нейраминидаз *S. pneumoniae*, препятствуя ее колонизации.

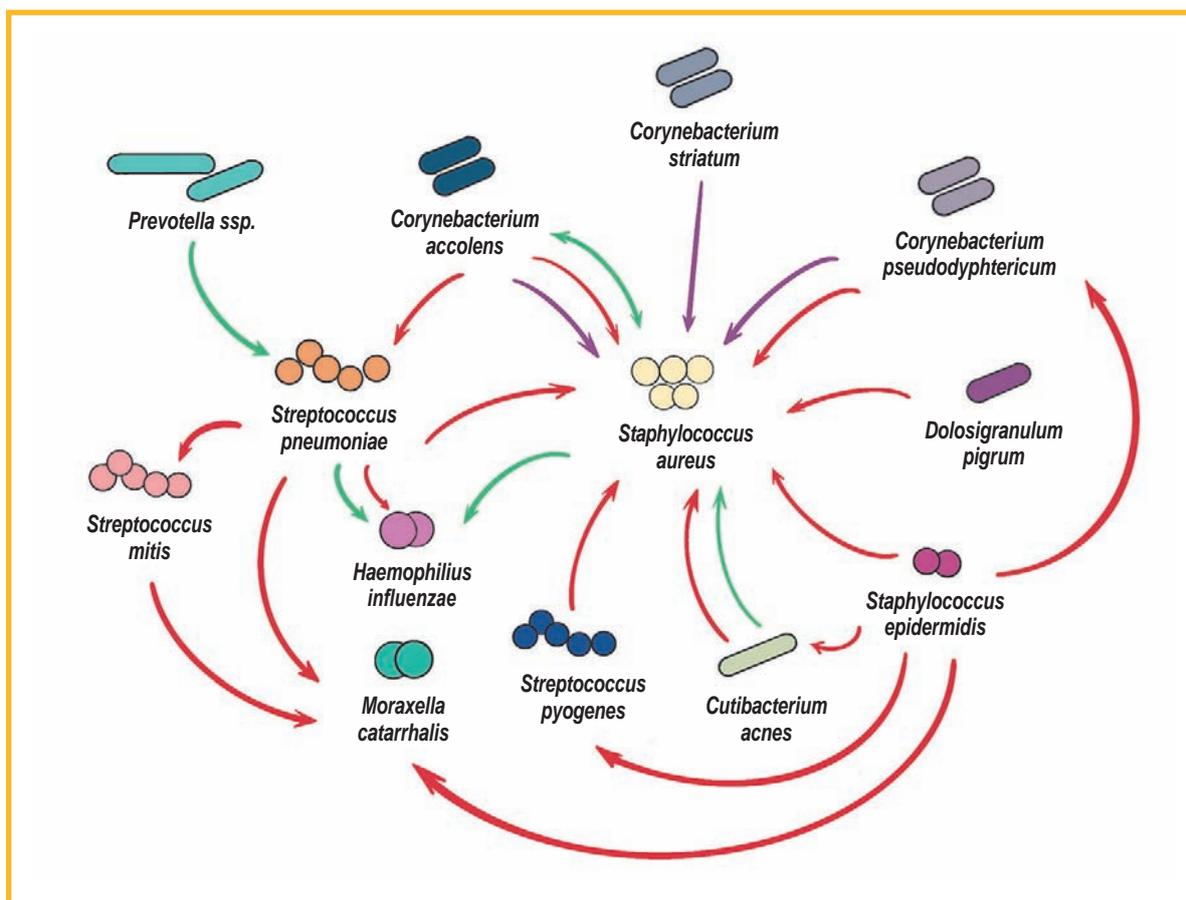


Рисунок. Известные взаимодействия представителей микрофлоры верхних дыхательных путей человека. Красные стрелки — подавление роста либо бактерицидный эффект. Зеленые стрелки — усиление роста. Фиолетовые стрелки — регуляция вирулентности

Figure. The scheme shows known interactions between representatives of the upper respiratory tract microbiota. Red arrows show growth inhibition or bactericidal effect. Green arrows show growth-enhancing effect. Purple arrows show virulence regulation

Для бактерий рода *Streptococcus* характерна внутри- и межвидовая конкуренция, которая осуществляется посредством более чем 250 комбинаций бактериоцинов, кодируемых высоковариабельным опероном *blp* [9]. Считается, что действие таких бактериоцинов направлено в основном на конкурирующие штаммы того же вида, однако для бактериоцинов 2 из 3 изучаемых штаммов *S. pneumoniae* показана активность в отношении других видов рода *Streptococcus*. Оба штамма производили бактериоцины, активные против *Streptococcus mitis* [10]. Отмечено, что для получения более полного спектра активности бактериоцинов *S. pneumoniae* в отношении других видов необходимы эксперименты с большим количеством штаммов [10]. Показана способность *S. pneumoniae* и родственных видов *S. pseudopneumoniae* и *S. mitis* подавлять рост патогенного вида *M. catarrhalis*. Данный эффект не был связан с выделяемым *S. pneumoniae* пероксидом водорода, возможно, он обусловлен бактериоцинами [11].

Для *S. pneumoniae* показана чувствительность к пептидам, производимым другими характерными для носоглотки комменсалами — видами рода *Prevotella*. Эти пептиды способствуют колонизации слизистой оболочки носоглотки [12].

Некоторые штаммы *Staphylococcus epidermidis* производят экспортируемую во внеклеточное пространство

сериновую протеазу, которая ингибирует образование биопленки у *S. aureus* [13]. Также для одного из штаммов *S. epidermidis* показана способность производить лантибиотик нукацин IVK45, активный в отношении ряда представителей микрофлоры ВДП — *M. catarrhalis*, *Dolosigranulum pigrum*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium accolens* и *Micrococcus luteus* [14].

Имеются неоднозначные сведения о взаимоотношениях *S. aureus* с комменсальными видами рода *Corynebacterium*. На основании данных секвенирования гена *16S* рРНК показано (2013), что одним из главных предикторов присутствия *S. aureus* в носовой полости является бактерия *C. accolens*. Данное наблюдение подтверждено *in vitro* путем совместного культивирования лабораторных штаммов *C. accolens* и *S. aureus* — данные штаммы усиливали рост друг друга, на основании чего сделано заключение о синергизме между *C. accolens* и *S. aureus* [15]. Однако наблюдаемую закономерность воспроизвести *in vitro* не удалось. По данным анализа М.А.Менберу (2021), в который были включены 10 клинических изолятов *C. accolens*, полученных из носовой полости здоровых людей, и 16 клинических изолятов *S. aureus*, полученных от пациентов с хроническим риносинуситом, напротив, показано ингибирование роста как минимум части изолятов *S. aureus*

каждым из изолятов *C. accolens*. При этом отмечена вариабельность в спектре ингибируемых изолятов — некоторые из них были устойчивы к воздействию *C. accolens*. Часть изолятов *C. accolens* также были способны подавлять рост лабораторного штамма *S. aureus*. Возможно, эффект обусловлен секретиремым *C. accolens* веществом белковой природы [16], а противоречие между результатами, полученными по данным двух исследований, объясняется нерепрезентативностью штаммов и изолятов, отобранных при проведении исследования [15], использовалось лишь по одному лабораторному штамму каждого вида, в работе [16] — вирулентные изоляты *S. aureus* и изоляты *C. accolens*, выделенные из образцов, полученных от здоровых людей. В то же время *S. aureus* в дыхательных путях часто не проявляет свое присутствие симптомами, а виды *Corynebacterium* обнаруживаются в околоносовых пазухах при хроническом риносинусите [17]. Для получения более полной картины взаимодействия *C. accolens* и *S. aureus* необходимо проведение экспериментов с большим количеством штаммов и изолятов, включая изоляты *S. aureus*, выделенные из дыхательных путей здоровых бессимптомных носителей, а также воспроизведение исследования 2013 г. с использованием тех же штаммов.

Активность против *S. aureus* была неоднократно показана *in vitro* для другого вида рода *Corynebacterium* — *C. pseudodiphtheriticum* [15, 18]. Более того, применение суспензии *C. pseudodiphtheriticum* в виде назального спрея позволило устранить *S. aureus* из носовой полости добровольцев, предварительно инокулированных данной бактерией [19]. Возможно, данный вид обладает потенциалом для его применения при регуляции колонизации носовой полости *S. aureus* [19].

Особо следует отметить эксперимент, по результатам которого показано, что *S. aureus* в присутствии *Corynebacterium striatum* способен переходить из патогенного состояния в комменсальное — у данной бактерии снижается гемолитическая активность и повышается адгезия к эукариотическим клеткам. Этот эффект осуществляется за счет ингибирования активности регуляторного локуса *agr*, отвечающего за реализацию вирулентности. Что интересно, аналогичный эффект реализуется также в присутствии других комменсальных видов рода *Corynebacterium*, в т. ч. *C. pseudodiphtheriticum* и *C. accolens* [20]. Интересно, что бактерицидная активность *C. pseudodiphtheriticum* в отношении *S. aureus* также реализуется посредством регуляции системы *agr* [18].

При этом *C. pseudodiphtheriticum* подвержена воздействию бактериоцинов, выделяемых *S. epidermidis* [14]. В то же время рост *S. epidermidis*, как и рост других коагулазонегативных стафилококков, непрямым образом подавляет другая бактерия рода *Corynebacterium* — *C. propinquum*. Это происходит за счет выделения сидерофора, захватывающих железо, необходимое для роста стафилококков, при этом в отношении *S. aureus* такого эффекта не показано [21].

Сведения о взаимоотношениях *C. accolens* и *S. pneumoniae* более однозначны. Так, показано, что *C. acco-*

lens способна метаболизировать триацилглицеролы, присутствующие на поверхности кожи и, вероятно, в ноздрях человека. При этом образуется олеиновая кислота, подавляющая рост *S. pneumoniae* [22].

Сведений о взаимоотношениях с представителями респираторной микробиоты другой актинобактерии — *Cutibacterium*, немного. Известно, что присутствие бактерий данного рода способствует росту *S. aureus* за счет выработки копропорфирина III, индуцирующего образование биопленки [23]. Также известно, что *C. acnes* способна повышать гемолитическую активность β -гемолизина *S. aureus* [24, 25]. В то же время имеются данные о способности данной бактерии ингибировать рост *S. aureus* за счет метаболизированных из глицерола короткоцепочечных жирных кислот [26]. При этом рост самой *C. acnes* способен подавлять *S. epidermidis* несколькими различными механизмами, в т. ч. за счет применения специфичных антимикробных веществ [27, 28].

Помимо бактерий рода *Corynebacterium*, в ВДП человека часто присутствует другой предположительно комменсальный организм — *Dolosigranulum pigrum*. По данным некоторых исследований отмечена отрицательная корреляция представленности *S. aureus* и бактерий рода *Dolosigranulum* в носовой полости и ноздрях у здоровых взрослых [15, 29]. Также они были представлены в носовой полости и носоглотке детей, у которых *S. pneumoniae* не обнаруживался [22, 30]. Эти наблюдения подтверждаются исследованиями *in vitro*: *D. pigrum* способен ингибировать рост *S. aureus*, а в присутствии бактерий рода *Corynebacterium* — также *S. pneumoniae* [31].

Микробиота и вирусные инфекции

По данным ряда исследований показано, что бактерии респираторного тракта способны ухудшать протекание вирусных инфекций, а вирусы, в свою очередь, разрушая эпителиальный барьер, могут способствовать адгезии бактериальных патогенов к клеткам человека. Например, стафилококковые протеазы способны переводить гемагглютинин вируса гриппа в активную форму [32, 33], а коклюшный токсин способен подавлять противовирусный ответ, способствуя развитию инфекции вируса гриппа типа А [34]. При профилировании микробиомов у детей младше 2 лет отмечалась сопредставленность *S. aureus* и вируса гриппа типа А [35], что соотносится с результатами упоминавшихся выше исследований [32, 33]. Отмечена также сопредставленность *H. influenzae* и респираторно-синцитиального вируса человека [35, 36]; кроме того, показано, что доминирование бактерий *H. influenzae* и *Streptococcus spp.* в носоглотке у детей положительно ассоциировано с тяжестью протекания респираторно-синцитиальной инфекции [36]. При сопоставлении метагеномных данных с транскриптомными профилями крови у детей выявлена ассоциация представленности бактерий *H. influenzae* и *Streptococcus spp.* с активацией метаболических путей, связанных с активацией и сигналингом макрофагов и нейтрофилов,

что позволяет предполагать, что присутствие *H. influenzae* и *Streptococcus* усиливает нагрузку на иммунитет за счет увеличения воспалительного ответа, что, в свою очередь, усугубляет течение болезни [36]. В том же исследовании отмечена отрицательная корреляция представленности *S. aureus* с тяжестью протекания инфекции [36].

В то же время есть данные о том, что микробиота дыхательных путей может препятствовать развитию вирусных инфекций. Так, макрофаги человека, предварительно стимулированные бактериальными липополисахаридами, в меньшей степени заражаются вирусом гриппа типа А [37]. Предполагается, что стимуляция иммунных клеток бактериальным липополисахаридом является необходимой частью работы иммунной системы, — таким образом осуществляется ее подготовка к вирусной инфекции [38].

Информация о защитном действии микробиоты против вирусных инфекций получена по данным исследований, в которых стимуляция иммунных клеток бактериями и бактериальными компонентами предшествует вирусной инфекции. Так, у мышей, инфицированных летальной или сублетальной дозами вируса гриппа штамма PR8, отмечены лучшая выживаемость, меньшее количество симптомов гриппа и уровня провоспалительных цитокинов, если перед заражением их ВДП были экспериментально колонизированы *S. aureus*. В рамках того же исследования показано, что в реализации данного эффекта участвует Toll-подобный рецептор TLR2, связывающий компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и служащий связующим звеном в запуске реакций врожденного иммунного ответа. Данный рецептор экспрессируется в клетках CD11b⁺ альвеолярных макрофагов, которые захватывают попадающий из ВДП в легкие *S. aureus*. Активированные посредством *S. aureus* макрофаги поляризуются, приобретая M2-фенотип, что обеспечивает их способность снижать воспалительные реакции, возникающие в ответ на инфекцию вируса гриппа [39]. Способность повышать устойчивость к инфекции респираторно-синцитиального вируса человека показана для комменсала ВДП *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* — бактерия модулирует реакцию врожденного иммунного ответа, осуществляющуюся через Toll-подобный рецептор TLR3, связывающий вирусную РНК. При стимуляции носовой полости новорожденных мышей *C. pseudodiphtheriticum* снижалась их восприимчивость к последующей инфекции респираторно-синцитиального вируса [40]. По данным более ранних исследований аналогичный эффект наблюдался при инфицировании мышей летальными дозами вируса гриппа А, при этом после предварительной стимуляции *S. pneumoniae* у таких мышей наблюдалась повышенная выживаемость [41].

Интересно, что в случае инфицирования животных в обратном порядке (инфицирование вирусом предшествует заражению бактерией) наблюдается иной эффект — заражение *S. pneumoniae* мышей с протекающей инфекцией вируса гриппа А приводит к летальному синергизму данных инфекций [41].

Микробиота верхних дыхательных путей и SARS-CoV-2

По данным ряда исследований по изучению микробиоты ВДП при инфекции SARS-CoV-2 получены противоречивые результаты.

Наиболее обсуждаемым является исследование, в котором сравнивался таксономический состав носоглотки у больных COVID-19 ($n = 18$) и здоровых лиц ($n = 12$) контрольной группы итальянской когорты. Сообщается, что у больных значительно снижена представленность порядка *Proteobacteria*, бактерий родов *Leptotrichia* и *Haemophilus*, а также вида *Fusobacterium periodonticum* [42]. Сделано предположение о том, что это может быть прямым либо косвенным образом связано с наличием у *F. periodonticum* оперонов метаболизма СК [43], а также способностью некоторых остатков СК к связыванию спайкового (S) белка SARS-CoV-2 [44].

Способность к узнаванию СК считается фактором вирулентности, позволяющим вирусам прикрепляться к клетке, однако сиалированные О-гликаны слизистых поверхностей также могут выполнять барьерную функцию, выступая в качестве альтернативного сайта связывания. Для комменсальных бактерий рода *Fusobacterium*, встречающихся в ротовой полости, известна способность не только к катаболизму СК эукариотических клеток, но и к синтезу СК *de novo* на своей поверхности, причем этот процесс преобладает над катаболизмом [43]. Исходя из этого, можно предположить, что остатки СК на поверхности *F. periodonticum* могут служить альтернативными сайтами связывания для спайкового (S) белка SARS-CoV-2, что способствует снижению вирусной нагрузки и препятствует распространению инфекции. Это предположение перекликается с гипотезой о том, что комменсальные бактерии ВДП вносят вклад в предотвращение инфекции SARS-CoV-2 за счет связывания вирусных частиц бактериальными клетками [45]. Основу данной гипотезы составили результаты биоинформатического анализа, при проведении которого у представителей филума *Proteobacteria* выявлены потенциальные гомологи белков TMPRSS2 и ACE2, задействованных в связывании спайкового (S) белка SARS-CoV-2 при его проникновении в клетки человека [45], что также перекликается с данными исследования [45], продемонстрировавшего, что в носоглотке у больных COVID-19 наблюдалось снижение представленности бактерий группы *Proteobacteria* [42]. Интересно, что остатки СК также присутствуют на липополисахаридах населяющих дыхательные пути оппортунистических патогенов группы *Proteobacteria*, *Neisseria* и *Haemophilus* [46]. Можно предположить, что данные бактерии также могут участвовать в связывании спайкового белка коронавируса SARS-CoV-2.

Следует отметить, что приведенные результаты не совпадают с таковыми других исследований. Так, в носоглотке у пациентов ($n = 40$), положительных на SARS-CoV-2 (Балтимор, США), выявлена повышенная представленность бактерий семейства *Propionibacteriaceae* и пониженная — *Corynebacterium accolens* по срав-

нению с таковыми у лиц группы контроля ($n = 10$). По данным исследования, проведенного в Нэшвилле (США), с участием больных COVID-19 ($n = 38$) легкого и средней тяжести течения и добровольцев контрольной группы ($n = 21$), сообщается, что взаимодействия между вирусами и бактериями ВДП зависят от вирусной нагрузки. Сообщается также о пониженной представленности бактерий рода *Corynebacterium*, а также видов *Staphylococcus haemolyticus* и *Prevotella disiens* у больных COVID-19 и повышенной представленности *Peptoniphilus lacrimalis*, *Campylobacter hominis* и *Prevotella copri* [47]. Однако данные различия находятся на границе уровня значимости ($p \approx 0,05$) и нуждаются в подтверждении на других выборках. Тем не менее результаты обеих работ можно соотнести с данными, приведенными в предыдущем разделе, о способности бактерий рода *Corynebacterium* повышать устойчивость к респираторным вирусным инфекциям [40].

По данным исследования, проведенного в штате Луизиана (США), у SARS-CoV-2-положительных пациентов ($n = 79$) и здоровых добровольцев ($n = 20$) показано, что бактерия рода *Serratia* чаще встречается в носоглотке у SARS-CoV-2-положительных пациентов [48].

Также существует ряд исследований, по результатам которых специфических особенностей микробиома носоглотки у больных COVID-19 не выявлено [49, 50]. По данным исследования, проведенного в Чикаго (США), с участием положительных на SARS-CoV-2 пациентов ($n = 9$) и лиц группы контроля ($n = 10$), сообщалось, что у SARS-CoV-2-положительных пациентов соотношение групп *Proteobacteria* / *Actinobacteria* было значительно выше. Также предпринята попытка идентифицировать таксоны, позволяющие различать 2 группы, однако получены различные результаты в зависимости от выбранного метода статистического анализа [51].

В недавнем исследовании (Гуанчжоу, Китай), включавшем больных COVID-19 ($n = 9$) и лиц группы контроля ($n = 6$), оценивался не только таксономический состав носоглотки, но и метаболом носоглотки, крови и мочи. Показано, что у больных COVID-19 понижена представленность бактерий *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum* и *Leptotrichia hofstadii* и повышена представленность *Prevotella histicola*, *Streptococcus sanguinis* и *Veillonella dispar*. При этом представленность бактерий *G. haemolysans* и *L. hofstadii* значительно положительно ассоциировалась с содержанием метилового эфира хлорогеновой кислоты в плазме крови. Предполагается, что данное соединение может быть бактериальным метаболитом, имеющим эффективность против SARS-CoV-2 [52].

По данным всех приведенных выше исследований оценивался микробиом носоглотки при инфекции SARS-CoV-2. Существует также исследование по оценке состава микробиоты ротоглотки при данной инфекции. В провинции Хэйлуцзян (Китай) проводилось метагеномное *shotgun*-секвенирование образцов, полученных от пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n = 31$), здоровых лиц группы контроля ($n = 28$) и инфицированных вирусом гриппа Б

($n = 29$). Показано, что в ротоглотке больных повышена представленность бактерий родов *Megasphaera* и *Veillonella* и понижена представленность бактерий родов *Pseudopropionibacterium*, *Rothia* и *Streptococcus*. При этом у больных COVID-19 установлен повышенный потенциал метаболизма отдельных аминокислот по сравнению с таковым у здоровых и больных вирусом гриппа. Также у таких больных отмечен повышенный потенциал биодеградации ксенобиотиков, что связано с приемом лекарственных препаратов [53].

Проблемы и перспективы исследований микробиоты верхних дыхательных путей

Несмотря на полученный объем данных о нормальной флоре ВДП у человека, данная ниша все еще остается малоизученной, особенно в сравнении с кишечной микробиотой.

При изучении микробиоты ВДП исследователи сталкиваются с некоторыми ограничениями. Часть этих ограничений связана с труднодоступностью исследуемых анатомических участков, при этом затруднен сбор образцов, в особенности при исследовании микробиоты околоносовых пазух. Еще одним ограничением исследований респираторной микробиоты является то, что часть населяющих дыхательные пути микроорганизмов не культивируется в лабораторных условиях. Также анализ респираторного микробиома затруднен разнообразием применяемых методов характеристики микробного состава дыхательных путей и отсутствием стандартизированных протоколов, что ограничивает возможности сравнения имеющихся данных и проведения метаанализов.

Однако обозначенные проблемы преодолимы путем накопления большего количества данных, в т. ч. получаемых с применением различных подходов. Методы метагеномного секвенирования, позволяющие быстро получать данные в больших объемах, дают возможность проводить масштабные исследования. Проблема изучения некультивируемых микроорганизмов в составе микробиоты может быть решена как методами метагеномного секвенирования, так и по мере развития методов культуромики, которые позволяют выращивать все большее число ранее не культивируемых видов.

К настоящему моменту проведены основные исследования, позволяющие составить представление о микробных сообществах каждого из основных отделов ВДП, в которых присутствуют как оппортунистические патогены, так и комменсальные бактерии. Оппортунистические патогены присутствуют в дыхательных путях у многих индивидуумов, не вызывая симптомов респираторных инфекций. При этом населяющие дыхательные пути бактерии конкурируют друг с другом за ограниченные ресурсы, вступая в сложные и разнонаправленные отношения как синергического, так и антагонистического характера, используя системы кворум-сенсинга, а также выделяя вещества антимикробного действия. Значительная часть таких взаимодействий описана для основных представителей микрофлоры дыхательных путей, од-

нако молекулярные механизмы, посредством которых они осуществляются, еще предстоит установить.

В связи с текущей пандемией COVID-19 именно тема взаимодействия микроорганизмов друг с другом представляет наибольший интерес для исследователей. Особый интерес вызывают исследования о связи микробиоты ВДП с респираторными вирусами, в т. ч. пока еще немногочисленные исследования о барьерной функции микробиоты при защите ВДП от вирусных инфекций. Известно, что бактериальное сообщество может влиять на ход течения таких инфекций либо путем непосредственного взаимодействия с вирусом, либо опосредованно, путем воздействия на иммунные клетки. По данным ряда исследований установлено, что характер влияния представителей микробиоты на течение вирусных инфекций может определяться порядком заражения — при колонизации дыхательных путей оппортунистическим патогеном при активно протекающей вирусной инфекции ухудшается ее течение, в то время как колонизация тем же патогеном у здоровых животных приводит к стимуляции иммунной системы, что облегчает ход течения последующей вирусной инфекции. Точные молекулярные механизмы этих явлений и спектр микроорганизмов, способных к такому воздействию, еще предстоит изучить в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, используя животных с контролируемым составом респираторной микробиоты.

Методы секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК позволяют проводить масштабные исследования, на основании результатов которых станет возможным составление более полной картины микробиома дыхательных путей у здорового человека. Использование больших выборок позволит лучше охарактеризовать типы микробных профилей, которые уже описаны для некоторых отделов дыхательной системы. Применение метагеномного *shotgun*-секвенирования позволит уточнить функции, которые выполняет микробиота в каждой из анатомических ниш. Исследования *in vitro* и *in vivo* позволят установить закономерности взаимодействия микроорганизмов друг с другом, с клетками организма-хозяина и эукариотическими вирусами. Это позволит выявить микроорганизмы с пробиотическим потенциалом, что создаст возможности для разработки методов коррекции микробиоты.

Заключение

В 1-й части данного обзора* представлена известная информация о микробных сообществах каждого из отделов ВДП, а также факторы, влияющие на состав микробиоты. Во 2-й части обзора рассмотрена предположительная барьерная функция респираторной микробиоты, приведены данные о взаимоотношениях бессимптомно присутствующих в дыхательных путях оппортунистических патогенов с комменсальными бактериями, отмечена связь микробиоты с респираторными вирусами.

Изложенная в обзоре информация дает комплексное представление о микробных биотопах ВДП и по-

зволяет рассматривать их как участников патогенеза вирусных инфекций, в т. ч. SARS-CoV-2.

Литература / References

- Selva L., Viana D., Regev-Yochay G. et al. Killing niche competitors by remote-control bacteriophage induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106 (4): 1234–1238. DOI: 10.1073/pnas.0809600106.
- Clauditz A., Resch A., Wieland K.P. et al. Staphyloxanthin plays a role in the fitness of *Staphylococcus aureus* and its ability to cope with oxidative stress. *Infect. Immun.* 2006; 74 (8): 4950–4953. DOI: 10.1128/iai.00204-06.
- Margolis E., Yates A., Levin B.R. The ecology of nasal colonization of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*: the role of competition and interactions with host's immune response. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 59. DOI: 10.1186/1471-2180-10-59.
- Bogaert D., van Belkum A., Sluiter M. et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet.* 2004; 363 (9424): 1871–1872. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)16357-5.
- Shiri T., Nunes M.C., Adrian P.V. et al. Interrelationship of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* colonization within and between pneumococcal-vaccine naïve mother-child dyads. *BMC Infect. Dis.* 2013;13: 483. DOI: 10.1186/1471-2334-13-483.
- Pericone C.D., Overweg K., Hermans P.W.M., Weiser J.N. Inhibitory and bactericidal effects of hydrogen peroxide production by *Streptococcus pneumoniae* on other inhabitants of the upper respiratory tract. *Infect. Immun.* 2000; 68 (7): 3990–3997. DOI: 10.1128/iai.68.7.3990-3997.2000.
- Shakhnovich E.A., King S.J., Weiser J.N. Neuraminidase expressed by *Streptococcus pneumoniae* desialylates the lipopolysaccharide of *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*: a paradigm for interbacterial competition among pathogens of the human respiratory tract. *Infect. Immun.* 2002; 70 (12): 7161–7164. DOI: 10.1128/iai.70.12.7161-7164.2002.
- Tong H.H., James M., Grants I. et al. Comparison of structural changes of cell surface carbohydrates in the eustachian tube epithelium of chinchillas infected with a *Streptococcus pneumoniae* neuraminidase-deficient mutant or its isogenic parent strain. *Microb. Pathog.* 2001; 31 (6): 309–317. DOI: 10.1006/mpat.2001.0473.
- Miller E.L., Abrudan M.I., Roberts I.S., Rozen D.E. Diverse ecological strategies are encoded by *Streptococcus pneumoniae* bacteriocin-like peptides. *Genome Biol. Evol.* 2016; 8 (4): 1072–1090. DOI: 10.1093/gbe/evw055.
- Lux T., Nuhn M., Hakenbeck R., Reichmann P. Diversity of bacteriocins and activity spectrum in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 2007; 189 (21): 7741–7751. DOI: 10.1128/jb.00474-07.
- Ikryannikova L.N., Malakhova M.V., Lominadze G.G. et al. Inhibitory effect of streptococci on the growth of *M. catarrhalis* strains and the diversity of putative bacteriocin-like gene loci in the genomes of *S. pneumoniae* and its relatives. *AMB Express.* 2017; 7 (1): 218. DOI: 10.1186/s13568-017-0521-z.
- Hathaway L.J., Bättig P., Reber S. et al. *Streptococcus pneumoniae* detects and responds to foreign bacterial peptide fragments in its environment. *Open Biology.* 2014; 4 (4): 130224. DOI: 10.1098/rsob.130224.
- Iwase T., Uehara Y., Shinji H. et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010; 465 (7296): 346–349. DOI: 10.1038/nature09074.
- Janek D., Zipperer A., Kulik A. et al. High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal *Staphylococcus* strains against bacterial competitors. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (8): e1005812. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005812.
- Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J. et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe.* 2013; 14 (6): 631–640. DOI: 10.1016/j.chom.2013.11.005.
- Menberu M.A., Liu S., Cooksley C. et al. *Corynebacterium accolens* has antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and Methicillin-resistant *S. aureus* pathogens isolated from the sinonasal niche of chronic rhinosinusitis patients. *Pathogens.* 2021; 10 (2): 207. DOI: 10.3390/pathogens10020207.

17. Abreu N.A., Nagalingam N.A., Song Y. et al. Sinus microbiome diversity depletion and Corynebacterium tuberculoearicum enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (151): 151ra124. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003783.
18. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D. et al. Corynebacterium pseudodiphtheriticum exploits Staphylococcus aureus virulence components in a novel polymicrobial defense strategy. *mBio.* 2019; 10 (1): e02491-18. DOI: 10.1128/mbio.02491-18.
19. Kiryukhina N.V., Melnikov V.G., Suvorov A.V. et al. Use of Corynebacterium pseudodiphtheriticum for elimination of Staphylococcus aureus from the nasal cavity in volunteers exposed to abnormal microclimate and altered gaseous environment. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2013; 5 (4): 233–238. DOI: 10.1007/s12602-013-9147-x.
20. Ramsey M.M., Freire M.O., Gabrilska R.A. et al. Staphylococcus aureus shifts toward commensalism in response to corynebacterium species. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1230. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01230.
21. Stubbendieck R.M., May D.S., Chevrette M.G. et al. Competition among nasal bacteria suggests a role for Siderophore-mediated interactions in shaping the human nasal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019; 85 (10): e02406-18. DOI: 10.1128/AEM.02406-18.
22. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H. et al. Corynebacterium accolens releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols. *MBio.* 2016; 7 (1): e01725-15. DOI: 10.1128/mbio.01725-15.
23. Wollenberg M.S., Claesen J., Escapa I.F. et al. Propionibacterium-produced coproporphyrin III induces Staphylococcus aureus aggregation and biofilm formation. *MBio.* 2014; 5 (4): e01286-14. DOI: 10.1128/mbio.01286-14.
24. Lo C.W., Lai Y.K., Liu Y.T. et al. Staphylococcus aureus hijacks a skin commensal to intensify its virulence: immunization targeting β -hemolysin and CAMP factor. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (2): 401–409. DOI: 10.1038/jid.2010.319.
25. Scholz C.F.P., Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016; 66 (11): 4422–4432. DOI: 10.1099/ijsem.0.001367.
26. Shu M., Wang Y., Yu J. et al. Fermentation of Propionibacterium acnes, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e55380. DOI: 10.1371/journal.pone.0055380.
27. Wang Y., Kuo S., Shu M. et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014; 98 (1): 411–424. DOI: 10.1007/s00253-013-5394-8.
28. Christensen G.J.M., Scholz C.F.P., Enghild J. et al. Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis. *BMC Genomics.* 2016; 17: 152. DOI: 10.1186/s12864-016-2489-5.
29. Escapa I.F., Chen T., Huang Y. et al. New insights into human nostril microbiome from the expanded human oral microbiome database (eHOMD): a resource for the microbiome of the human aerodigestive tract. 2018; 3 (6): e00187-18. DOI: 10.1101/347013.
30. Laufer A.S., Metlay J.P., Gent J.F. et al. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *MBio.* 2011; 2 (1): e00245-10. DOI: 10.1128/mbio.00245-10.
31. Brugger S.D., Eslami S.M., Pettigrew M.M. et al. Dolosigranulum pigrum cooperation and competition in human nasal microbiota. *mSphere.* 2020; 5 (5): e00852-20. DOI: 10.1128/mSphere.00852-20.
32. Tashiro M., Ciborowski P., Klenk H.D. et al. Role of Staphylococcus protease in the development of influenza pneumonia. *Nature.* 1987; 325 (6104): 536–537. DOI: 10.1038/325536a0.
33. Tashiro M., Ciborowski P., Reinacher M. et al. Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology.* 1987; 157 (2): 421–430. DOI: 10.1016/0042-6822(87)90284-4.
34. Ayala V.I., Teijaro J.R., Farber D.L. et al. Bordetella pertussis infection exacerbates influenza virus infection through pertussis toxin-mediated suppression of innate immunity. *PLoS One.* 2011; 6 (4): e19016. DOI: 10.1371/journal.pone.0019016.
35. van den Bergh M.R., Biesbroek G., Rossen J.W.A. et al. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47711. DOI: 10.1371/journal.pone.0047711.
36. de Steenhuijsen Piter W.A.A., Heinonen S., Hasrat R. et al. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome, and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (9): 1104–1115. DOI: 10.1164/rccm.201602-0220oc.
37. Short K.R., Vissers M., de Kleijn S. et al. Bacterial lipopolysaccharide inhibits influenza virus infection of human macrophages and the consequent induction of CD8⁺ T-cell immunity. *J. Innate Immun.* 2014; 6 (2): 129–139. DOI: 10.1159/000353905.
38. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A. et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity.* 2012; 37 (1): 158–170. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.04.011.
39. Wang J., Li F., Sun R. et al. Bacterial colonization dampens influenza-mediated acute lung injury via induction of M2 alveolar macrophages. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2106. DOI: 10.1038/ncomms3106.
40. Kanmani P., Clua P., Vizoso-Pinto M.G. et al. Respiratory commensal bacteria Corynebacterium pseudodiphtheriticum Improves resistance of infant mice to respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae superinfection. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1613. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01613.
41. McCullers J.A., Rehg J.E. Lethal synergism between influenza virus and Streptococcus pneumoniae: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J. Infect. Dis.* 2002; 186 (3): 341–350. DOI: 10.1086/341462.
42. Nardelli C., Gentile I., Setaro M. et al. Nasopharyngeal microbiome signature in COVID-19 positive patients: can we definitively get a role to Fusobacterium periodonticum? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 625581. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625581.
43. Yoneda S., Loeser B., Feng J. et al. Ubiquitous sialometabolism present among oral fusobacteria. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99263. DOI: 10.1371/journal.pone.0099263.
44. Morniroli D., Gianni M.L., Consales A. et al. Human Sialome and Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic: an understated correlation? *Front. Immunol.* 2020; 11: 1480. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01480.
45. Honarmand Ebrahimi K. SARS-CoV-2 spike glycoprotein-binding proteins expressed by upper respiratory tract bacteria may prevent severe viral infection. *FEBS Lett.* 2020; 594 (11): 1651–1660. DOI: 10.1002/1873-3468.13845.
46. Harvey H.A., Swords W.E., Apicella M.A. The mimicry of human glycolipids and glycosphingolipids by the lipooligosaccharides of pathogenic Neisseria and Haemophilus. *J. Autoimmun.* 2001; 16 (3): 257–262. DOI: 10.1006/jaut.2000.0477.
47. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shiels M.H. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (4): 1226–1233.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.001.
48. Feehan A.K., Rose R., Nolan D.J. et al. Nasopharyngeal microbiome community composition and structure is associated with severity of COVID-19 disease and breathing treatment. *Appl. Microbiol.* 2021; 1 (2): 177–188. DOI: 10.3390/applmicrobiol1020014.
49. De Maio F., Posteraro B., Ponziani F.R. et al. Nasopharyngeal microbiota profiling of SARS-CoV-2 infected patients. *Biol. Proced. Online.* 2020; 22: 18. DOI: 10.1186/s12575-020-00131-7.
50. Zhang H., Ai J.W., Yang W. et al. Metatranscriptomic characterization of coronavirus disease 2019 identified a host transcriptional classifier associated with immune signaling. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (3): 376–385. DOI: 10.1093/cid/ciaa663.
51. Engen P.A., Naqib A., Jennings C. et al. Nasopharyngeal microbiota in SARS-CoV-2 positive and negative patients. *Biol. Proced. Online.* 2021; 23 (1): 10. DOI: 10.1186/s12575-021-00148-6.
52. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth. Syst. Biotechnol.* 2021; 6 (3): 135–143. DOI: 10.1016/j.synbio.2021.06.002.
53. Ma S., Zhang F., Zhou F. et al. Metagenomic analysis reveals oropharyngeal microbiota alterations in patients with COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6 (1): 191. DOI: 10.1038/s41392-021-00614-3.

Поступила: 19.01.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: January 19, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Старикова Елизавета Валентиновна — младший научный сотрудник лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: estarikova@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6582-210X>)

Elizaveta V. Starikova, Researcher, Laboratory of Genomic Research and Computational Biology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: estarikova@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6582-210X>)

Галеева Юлия Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: galeeva.yu@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-4607>)

Yuliya S. Galeeva, Research Assistant at Laboratory of Genomic Research and Computational Biology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: galeeva.yu@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-4607>)

Ильина Елена Николаевна — д. б. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующая лабораторией геномных исследований и вычислительной биологии, заместитель директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0130-5079>)

Elena N. Ilina, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Genomic Studies and Computational Biology, Deputy Director for Science, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0130-5079>)

Участие авторов

Старикова Е.В. — написание разделов «Введение», «Комменсалы, патогены и конкуренция», «Микробиота и вирусные инфекции» и «Микробиота верхних дыхательных путей и SARS-CoV-2»

Галеева Ю.С. — написание раздела «Проблемы и перспективы исследований микробиоты верхних дыхательных путей», создание иллюстраций

Ильина Е.Н. — разработка концепции, редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Starikova E.V. wrote the following sections: “Introduction”, “Commensals, pathogens and competition”, “Microbiota and viral infections”, and “Upper respiratory tract microbiota and SARS-CoV-2”.

Galeeva J.S. wrote the “Problems and prospects in upper respiratory microbiome research” section and created the illustrations.

Ilina E.N. designed this review and edited the text.

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the text, read and approved the final version before publication.

Двусторонний плевральный выпот: этиология, диагностика

Н.А.Стогова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

Проблема этиологической диагностики двусторонних плевральных выпотов (ДПВ) является актуальной в связи с достаточно большим числом и разнообразием заболеваний, сопровождающихся данным синдромом, сложностью верификации диагноза и нередкими диагностическими ошибками. **Целью** обзора является описание спектра заболеваний, вызывающих ДПВ, и рассмотрение комплекса диагностических мероприятий для уточнения этиологии процесса. По данным анализа литературных источников показано, что наиболее частыми причинами трансудативных ДПВ являются сердечная, печеночная и почечная недостаточность. Экссудативные ДПВ встречаются при воспалительных процессах в плевре, в т. ч. при туберкулезе, и развиваются при переходе воспаления контактным или лимфогематогенным путями из легких или других органов. При опухолевых процессах в плевре ДПВ наблюдается в 5,7 % случаев. ДПВ встречается при тромбозах легочной артерии, диффузных заболеваниях соединительной ткани, остром идиопатическом перикардите, постинфарктном синдроме Дресслера, после перикардотомии и установки кардиостимулятора. Он может наблюдаться при таких редких заболеваниях, как саркоидоз, синдром желтого ногтя, синдром Мэйгса, может быть индуцирован приемом некоторых лекарственных препаратов. **Заключение.** Выбор терапевтических мероприятий при ДПВ определяется при точной этиологической диагностике заболевания, которое привело к его образованию, при этом диагноз должен быть основан на клинических данных пациента, результатах цитологического, микробиологического и биохимического анализов плевральной жидкости, полученной при плевральной пункции. В ряде случаев требуется применение дополнительных методов обследования, таких как биопсия плевры, бронхоскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная, магнитно-резонансная томография грудной и брюшной полостей, позитронно-эмиссионная томография.

Ключевые слова: двусторонний плевральный выпот, этиология, диагностика.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

© Стогова Н.А., 2022

Для цитирования: Стогова Н.А. Двусторонний плевральный выпот: этиология, диагностика. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 885–890. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-885-890

Bilateral pleural effusion: etiology, diagnostics

Natal'ya A. Stogova

State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko", Ministry of Public Health of the Russian Federation: ul. Studenetskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

Abstract

The problem of etiologic diagnosis of bilateral pleural effusions is important because of the relatively large number and variety of diseases accompanied by this syndrome, the complexity of diagnosis verification, and the frequent diagnostic errors. **The aim** of this review is to describe the spectrum of diseases causing bilateral pleural effusion and to consider a set of diagnostic measures to clarify the etiology of the process. Analysis of 60 literature sources showed that the most common causes of bilateral transudative pleural effusions are cardiac, hepatic, and renal insufficiency. Exudative bilateral pleural effusions are found in inflammatory processes in the pleura, including tuberculosis, and develop when inflammation is transmitted by contact or lymphohematogenous routes from the lungs or other organs. Bilateral localization of pleural effusion in tumor processes is observed in 5.7% of cases. Bilateral pleural effusion is seen in pulmonary embolism, diffuse connective tissue diseases, acute idiopathic pericarditis, postinfarction Dressler syndrome, after pericardotomy, and after pacemaker placement. It may be observed in such rare diseases as sarcoidosis, yellow nail syndrome, and Meigs syndrome, and may be induced by some drugs. **Conclusion.** The choice of therapeutic measures for bilateral pleural effusion is determined by an accurate etiologic diagnosis of the underlying disease. The diagnosis should be based on the patient's clinical data and cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of pleural fluid obtained by pleural puncture. In some cases, additional examination methods such as pleural biopsy, bronchoscopy, ultrasound, computed, magnetic resonance imaging of the chest and abdomen, and positron emission tomography are required.

Key words: bilateral pleural effusion, etiology, diagnosis.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

© Stogova N.A., 2022

For citation: Stogova N.A. Bilateral pleural effusion: etiology, diagnostics. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 885–890 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-885-890

Проблема этиологической диагностики двустороннего плеврального выпота (ДПВ) сохраняет свою актуальность в связи с разнообразием заболеваний,

сопровождающихся данным синдромом, сложностью верификации диагноза и нередкими диагностическими ошибками.

Целью обзора явилось описание спектра наиболее часто встречающихся во врачебной практике заболеваний, вызывающих ДПВ, и рассмотрение комплекса диагностических мероприятий для уточнения этиологии процесса.

Плевральный выпот (ПВ) – патологическое скопление жидкости в плевральной полости (ПП) – очень распространенное явление, причины которого варьируются от довольно безобидных, сопровождающих вирусные инфекции, до высокозначимых с точки зрения прогноза, вызванных застойной сердечной недостаточностью (СН) или раком [1]. Этиология ДПВ достаточно разнообразна, иногда причиной ПВ является редкое заболевание, в ряде случаев у больного имеется ≥ 2 заболеваний, которые могут осложняться ДПВ, что создает подчас серьезные диагностические трудности [2]. Методы и эффективность лечения ПВ зависят от его причины, которая должна быть точно и своевременно определена в каждом конкретном случае [3].

Транссудативные плевральные выпоты

Известно, что среди ПВ незлокачественной этиологии двусторонняя локализация наблюдается в 3,55 % случаев [4]. К наиболее частым причинам двустороннего гидроторакса относятся т. н. транссудативные ПВ, причиной которых являются СН, печеночная и почечная недостаточность [1, 3]. У пациентов с данной патологией при ДПВ 1-годовая летальность составляет 57 %, при этом требуются ранняя диагностика и лечение [4]. При транссудативных ПВ листки плевры не вовлечены в первичный процесс, а жидкость образуется в результате изменения системных факторов, оказывающих влияние на образование и резорбцию жидкости (повышение легочного капиллярного давления при левожелудочковой СН или снижение онкотического давления сыворотки крови при гипотеинемии) [5].

При сердечной недостаточности довольно часто отмечается двусторонний характер гидроторакса [1, 2]. Показано, что при СН с наличием ПВ последний являлся двусторонним в 17 % случаев [6]. При возникающем при левожелудочковой СН отеке легких увеличивается гидростатическое давление в капиллярах висцеральной плевры, что приводит к выходу из них жидкости в ПП [3, 5]. При диагностике ПВ, обусловленного СН, следует учесть указание пациента на заболевание сердца в анамнезе, наличие клинических признаков застойной СН с периферическими отеками, тахикардией, аритмией, вздутием шейных вен. По данным рентгенографии органов грудной клетки в большинстве случаев выявляется кардиомегалия. Плевральная жидкость (ПЖ) чаще имеет характер транссудата, однако при использовании диуретических препаратов или присоединении воспаления плевры ПЖ может стать экссудатом [7]. Чувствительным биомаркером СН является N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NTproBNP), повышенный уровень которого в сыворотке крови и ПЖ с большой вероятностью указывает на наличие

застойной СН, явившейся причиной ДПВ [1]. Однако при наличии у пациентов с СН лихорадки, боли в грудной клетке, отсутствии кардиомегалии необходимо дополнительно провести биопсию плевры, цитологическое и микробиологическое исследование ПЖ и материала биопсии плевры для исключения иной этиологии плеврита [3, 5]. Так, установлено, что среди пациентов ($n = 387$) пожилого и старческого возраста с туберкулезным экссудативным плевритом (ТЭП) в 55 % случаев отмечалась хроническая ишемическая болезнь сердца, что на диагностическом этапе вызвало определенные трудности, разрешившиеся после микробиологического исследования плеврального экссудата, мокроты и материала биопсии плевры [6].

При циррозах печени двусторонний гидроторакс наблюдается в основном при наличии асцита. По данным исследований, проведенных в клиниках США, показано, что у пациентов ($n = 495$) с циррозом печени и наличием гидроторакса последний был двусторонним в 10 % случаев [8]. Поскольку у большинства пациентов с циррозом печени сосуществуют асцит и гидроторакс, наиболее популярная в настоящее время гипотеза возникновения двустороннего гидроторакса основана на трансдиафрагмальном перемещении жидкости из брюшной полости в ПП через дефекты диафрагмы, которые иногда могут иметь микроскопические размеры. Отрицательное внутригрудное давление способствует перемещению жидкости через дефект. В клинической картине у этих больных имеются симптомы выраженной одышки, в анамнезе могут быть указания на перенесенный гепатит различной этиологии, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости выявляется цирроз печени. При ПВ, обусловленном циррозом печени, ПЖ имеет характер транссудата с низким уровнем лактатдегидрогеназы, низким содержанием общего белка в ПЖ (< 25 г / л), с общим количеством полиморфноядерных клеток < 250 в 1 мкл, коэффициентом альбумина (ПЖ / сыворотка крови) $< 0,6$, однако в 18 % случаев она может быть экссудатом, а иногда имеет хилезный характер [7].

При поздних стадиях хронической болезни почек с нефротическим синдромом ДПВ встречается довольно часто. Так, имеются данные о наличии ДПВ у 12 (14,02 %) из 107 пациентов с хроническими заболеваниями почек IV и V стадий почечной недостаточности [9]. Описаны случаи ДПВ при хроническом гломерулонефрите, хроническом пиелонефрите, сахарном диабете, амилоидозе почек [10, 11]. Накопление ПЖ является результатом снижения онкотического давления плазмы крови. При этом у больных нередко наблюдаются периферические отеки, асцит, гидроперикард, повышение артериального давления, протеинурия, гематурия, цилиндрурия, гипоальбуминемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Характер почечной патологии можно уточнить с помощью УЗИ, КТ и биопсии почек [10].

ПЖ чаще является транссудатом, но может быть и экссудатом. Так, у пациентов с хронической почечной недостаточностью ($n = 107$) выпот был транс-

судативным в 45 (42,1 %) случаях, экссудативным — в 62 (57,9 %) [9]. Иногда у больных с патологией почек развивается двусторонний **уриноторакс**, когда в ПП накапливается моча [12]. Жидкость накапливается в результате травмы или обструкции мочевыводящих путей со скоплением мочи в паранефральной клетчатке с последующим поступлением в ПП по лимфатическим сосудам или из брюшной полости через диафрагмальные щели. Диагноз при этом подтверждается с помощью рентгенологических методов обследования, сцинтиграфии почек и исследования ПЖ, которая имеет запах мочи; при лабораторном исследовании выявляется высокий уровень креатинина, превышающий в несколько раз таковой в сыворотке крови.

Гипоальбуминемия у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита и при белковом голодании также может привести к возникновению транссудативного ДПВ [6]. При гистологическом исследовании материала биопсии плевры выявляется отечность тканей, иногда — фиброз или очаговая круглоклеточная инфильтрация. Этиология ДПВ устанавливается с учетом основного заболевания при исключении других причин плевральной транссудации.

Экссудативные плевральные выпоты

Двусторонняя локализация может наблюдаться также при экссудативных ПВ, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся скоплением жидкости в ПП. Экссудативный ПВ обычно вызывается заболеванием, локализованным в плевре, и возникает из-за повышенной проницаемости капилляров или нарушения лимфатического дренажа, что является результатом пролиферативных (например, злокачественных новообразований) или воспалительных процессов в плевре. Первоисточником этих процессов могут быть заболевания, локализующиеся в легких или более отдаленных органах (средостение, брюшная полость) с последующим распространением на плевру [3, 13].

При опухолевых процессах ДПВ наблюдаются при метастазах в плевру злокачественных новообразований различной локализации [14, 15], мезотелиоме плевры [16], гемангиоэндотелиоме [17]. Установлено, что у 94 (5,74 %) из 1 639 пациентов с ПВ опухолевой этиологии последний имел двустороннюю локализацию [6], при этом диагноз был установлен на основании обнаружения опухолевых клеток в плевральном экссудате в 23 % случаев, метастазов опухоли или мезотелиомы при пункционной биопсии плевры — в 48 %, рака бронха при бронхоскопии — в 18 % случаев. Для выявления и гистологической верификации опухолевых ПВ важно провести торакоскопию с биопсией плевры, которая позволяет подтвердить диагноз в 71–79 % случаев [18]. В последние годы для диагностики опухолевых ПВ используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [13].

ДПВ в сочетании с асцитом наблюдается **при синдроме Мэйгса** [19], который характеризуется наличием доброкачественной опухоли или кисты яичников, продуцирующих большое количество жидкости. Жид-

кость поступает в ПП через поры в диафрагме или по лимфатическим сосудам и является экссудатом с содержанием белка > 35 г / л [5]. Диагноз подтверждается при лапаротомии и хирургическом удалении опухоли. Через несколько дней после операции ПВ и асцит рассасываются и не рецидивируют.

Неспецифические воспалительные процессы в плевре могут приводить к образованию ДПВ. Так, тяжелые формы бактериальной пневмонии нередко осложняются двусторонним экссудативным плевритом [6]. Описаны случаи двустороннего плеврита при пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumonia* [20, 21], бактериальном сепсисе [22], цитомегаловирусной инфекции [23], пневмонии, вызванной COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) [24, 25]. ДПВ может осложнять течение грибковых пневмоний, которые обычно развиваются у лиц с иммунодефицитами различной этиологии. Так, описаны случаи двустороннего плеврита при паракокцидиоидомикозе [26], криптококкозе [27], при этом в материале, полученном при биопсии легкого, и ПЖ обнаружен рост *Cryptococcus neoformans*. ДПВ может наблюдаться при паразитарных поражениях легких и плевры. Так, описан случай двусторонней пневмонии с ПВ при парагонимозе [28]. Диагноз был подтвержден при обнаружении *Paragonimus* при микроскопии мокроты.

Туберкулезный полисерозит также может проявляться ДПВ. Так, у больных в возрасте 18–98 лет с ТЭП ($n = 2\,475$) двусторонняя локализация выпота отмечена в 1,5 % случаев, а также у 1,44 % подростков, 4,76 % женщин, беременных и находящихся в послеродовом периоде [6]. Среди пациентов с ТЭП и алкогольной зависимостью двусторонний экссудативный плеврит установлен в 6,45 % случаев [29]. В Италии у 2 (3,84 %) из 52 больных в возрасте 18–74 лет с верифицированным диагнозом ТЭП наблюдалась двусторонняя локализация плеврита [30], в Китае — у 39 (6,78 %) из 575 больных ТЭП, не инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [31]. У ВИЧ-инфицированных чаще, чем у больных без ВИЧ, наблюдается двусторонняя локализация ТЭП [32]. Двусторонний ТЭП может быть как самостоятельной формой туберкулеза, так и сочетаться с туберкулезом легких [33], внутригрудных лимфатических узлов, брюшины и перикарда [34]. Диагностика туберкулезной этиологии плеврита нередко представляет значительные трудности в связи с неспецифичностью симптомов заболевания, отсутствием у значительного числа больных видимых других локализаций туберкулеза и редким выявлением кислотоустойчивых микобактерий в мокроте и плевральном экссудате методом микроскопии [31]. Более информативным является выявление микобактерий туберкулеза методом посева на среду Левенштейна–Йенсена и жидкую среду системы *Bactec 460 ТВ* [35]. Показано, что у большинства туберкулезным плевритом диагноз может быть установлен только с помощью биопсии плевры, в т. ч. под контролем УЗИ или КТ, а также при торакоскопии [30, 36].

Ряд **системных аутоиммунных заболеваний** может сопровождаться двусторонним экссудативным плевритом, который встречается при диффузных заболе-

ваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ) [37, 38], системная склеродермия [39], первичный синдром Шегрена [40]. Здесь важна ранняя диагностика основного заболевания. Имеются сообщения о появлении ДПВ в постинфарктном периоде, после операции на сердце, при острых идиопатических перикардитах [41]. При остром идиопатическом перикардите ДПВ отмечен у 31 из 75 пациентов, при постинфарктном синдроме Дресслера – у 12 из 23, после операции на сердце с перикардотомией – у 8 из 20, после установки кардиостимулятора – у 3 из 6 больных [42]. При ПВ отмечается серозный или серозно-геморрагический экссудат лимфоцитарного или лимфоцитарно-нейтрофильного характера.

При **тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)** ДПВ встречается нередко. По данным китайских исследований показано, что у 81 (33,3 %) из 243 пациентов с ТЭЛА и ПВ наблюдался ДПВ [43]. В королевстве Бахрейн у пациентов ($n = 70$) с ТЭЛА, осложненной ПВ, доля больных с двусторонним гидротораксом (62,86 %) была значительно выше, чем с односторонним (37,14 %) [44]. При этом пациенты жаловались в основном на одышку, боль в грудной клетке, кашель и кровохарканье, у всех пациентов отмечен экссудативный выпот с нормальным уровнем глюкозы и преобладанием нейтрофилов, рентгенологически по данным КТ выявлялись признаки инфаркта легкого.

При **воспалительных процессах органов брюшной полости** ДПВ имеет вторичный характер. Воспаление поджелудочной железы в ряде случаев сопровождается двусторонним экссудативным плевритом. Так, при стерильном остром панкреатите признаки ДПВ на КТ наблюдались у 2 (5,71 %) из 35 пациентов хирургического стационара, а при инфицированном – у 4 (28,57 %) из 14 [45]. ДПВ может развиваться при панкреатите с наличием панкреатоплевральной фистулы [46]. Панкреатогенный выпот возникает в результате повреждающего действия панкреатических ферментов, поступающих в ПП по лимфатическим сосудам через диафрагму или в результате образования внутреннего панкреатического свища в ПП, и характеризуется наличием серозного или серозно-геморрагического экссудата с высоким содержанием амилазы, превышающим уровень амилазы в крови [5]. Описаны также случаи двустороннего экссудативного плеврита при мезентериальном паникулите (воспаление жировой ткани брыжейки), при котором ПВ может иметь характер серозного эозинофильного экссудата [47] или хилоторакса [48].

Ряд **редких заболеваний** может характеризоваться наличием ДПВ. Имеются наблюдения наличия ДПВ у **больных саркоидозом** [49, 50], при этом во всех случаях в материале биопсии плевры были обнаружены неказеифицированные эпителиоидноклеточные гранулемы. ПВ при саркоидозе обычно является экссудатом с лимфоцитарным клеточным составом и высоким уровнем дезаминазы, но может быть и трансудатом [50].

Имеются сообщения о развитии ДПВ при **гистиоцитарно-некротическом шейном лимфадените (болезни**

Кикучи–Фуджимото), подтвержденном при биопсии лимфатических узлов [51]. ДПВ может возникать при патологии лимфатических сосудов, а именно – при т. н. **синдроме желтого ногтя** [52], который характеризуется следующей триадой:

- желтые деформированные ногти;
- лимфедема;
- ПВ хронического или рецидивирующего течения.

Заболевание обусловлено гипоплазией лимфатических сосудов. ПВ при синдроме желтого ногтя в 95 % случаев является экссудатом, в 22 % наблюдается хилоторакс [53].

Встречается также т. н. **лекарственно-индуцированный ДПВ**. Так, описаны случаи ДПВ при применении пиоглитазона [54], аторвастатина [55]. Плевральная жидкость при этом является экссудатом с большим числом эозинофилов.

Определенные сложности этиологической диагностики представляют **случаи наличия у больного нескольких заболеваний, способных вызвать ДПВ**. Так, имеются данные о наличии у пациентов с ПВ ($n = 43$) и ДПВ ($n = 22$) в терминальной стадии почечной недостаточности таких заболеваний, как туберкулез плевры, рак легких, рак почки, ТЭЛА, СКВ, пневмония, абсцесс печени, которые тоже могут вызывать скопление жидкости в ПП [56]. Показано, что у 6 (23,08 %) из 26 пациентов с хронической почечной недостаточностью при помощи торакоскопии установлен туберкулез плевры [9]. При этом у пациентов отмечено угнетение туберкулиновой чувствительности, в 76 % случаев реакция на пробу Манту была отрицательной.

Кроме того, ряд лекарственных препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием и используемых для лечения заболеваний соединительной ткани, саркоидоза, злокачественных поражений, могут способствовать возникновению туберкулезного ДПВ. Так, описано появление туберкулезного ДПВ у больной с СКВ, который первоначально был ошибочно расценен как проявление СКВ [57], при ревматоидном артрите [35] и саркоидозе [58]. Наряду с этим при предварительной терапии указанных заболеваний глюкокортикостероидными гормонами угнетается кожная чувствительность пациентов к внутрикожным туберкулезным аллергенам (проба Манту, Диаскинтест), что может приводить к ошибочной этиологической трактовке заболевания [34]. В связи с этим в дифференциальной диагностике ДПВ, особенно в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, необходимо прежде всего исключить туберкулезную этиологию заболевания с помощью микробиологических и морфологических методов диагностики ввиду эпидемиологической опасности таких пациентов.

Сложности диагностики могут быть обусловлены и тем, что при ДПВ этиология процесса с каждой стороны может быть разной – т. н. **синдром Контарини**, который характеризуется возникновением двустороннего скопления ПЖ с каждой стороны по разным причинам. Франческо Контарини был 95-м дожем Венеции и умер в 1625 г. По данным патологоанатомического исследования показаны правосторонний гидроторакс, обусловленный СН, и левосторонняя бактериальная

эмпиема [59]. Это очень редкое состояние, его распространенность в проспективном исследовании [60] составила 5,6 %. Описан также случай, когда справа ПВ был обусловлен СН, а псевдохилоторакс слева являлся результатом ревматоидного плеврита [59].

Заключение

При синдроме ДПВ требуется осведомленность врачей о причинах заболевания и методах дифференциальной диагностики. Причинами ДПВ могут являться многочисленные заболевания. Диагноз основывается на клинических данных и анализе ПЖ, полученной при плевральной пункции, которые могут в решающей степени способствовать установлению диагноза, однако в ряде случаев требуется применение дополнительных методов обследования, таких как биопсия плевры, бронхоскопия, УЗИ, КТ, МРТ грудной и брюшной полостей, ПЭТ. Необходимость использования методов микробиологической и морфологической верификации диагноза продиктована полиэтиологичностью ДПВ и возможным наличием нескольких заболеваний, вызывающих накопление жидкости в ПП.

Литература / References

- Jany B., Welte T. Pleural effusion in adults-etiology, diagnosis, and treatment. *Disch. Arztebl. Int.* 2019; 116 (21): 377–386. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0377.
- Ferreiro L., Gude F., Toubes M.E. et al. Predictive models of malignant transudative pleural effusions. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (1): 106–116. DOI: 10.21037/jtd.2017.01.12.
- Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. / Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology: a national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
- Walker S.P., Morley A.J., Staddon L. et al. Nonmalignant pleural effusions: a prospective study of 356 consecutive unselected patients. *Chest.* 2017; 151 (5): 1099–1105. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.014.
- Light R.W., Lee Y.C.G. Textbook of pleural diseases. 3rd edn. Boca Raton: CRC Press; 2016. DOI: 10.1201/b19146.
- Тюхтин Н.С., Стогова Н.А., Гиллер Д.Б. Болезни плевры. М.: Медицина; 2010. / Tyuhtin N.S., Stogova N.A., Giller D.B. [Pleural diseases]. Moscow: Meditsina; 2010 (in Russian).
- Ferreiro L., Porcel J.M., Valdés L. Diagnosis and management of pleural transudates. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (11): 629–636. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.04.018.
- Badillo R., Rockey D.C. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93 (3): 135–142. DOI: 10.1097/MD.0000000000000025.
- Kumar S., Agarwal R., Bal A. et al. Utility of adenosine deaminase (ADA), PCR & thoracoscopy in differentiating tuberculous & non-tuberculous pleural effusion complicating chronic kidney disease. *Indian J. Med. Res.* 2015; 141 (3): 308–314. DOI: 10.4103/0971-5916.156609.
- Nakamori A., Akagaki F., Yamaguchi Y. et al. Nephrotic syndrome with thrombocytopenia, lymphadenopathy, systemic inflammation, and splenomegaly. *Intern. Med.* 2018; 57 (8): 1123–1129. DOI: 10.2169/internalmedicine.9556-17.
- Seo H.M., Kim M., Kim H. Refractory exudative pleural effusion in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a case report. *Clin. Case Rep.* 2019; 7 (4): 675–679. DOI: 10.1002/ccr3.2069.
- Chawla A.K., Chaudhary G., Chawla M.K. et al. Case of urinothorax – a rare presentation. *Lung India.* 2020; 37 (1): 53–56. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_95_19.
- Na M.J. Diagnostic tools of pleural effusion. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2014; 76 (5): 199–210. DOI: 10.4046/trd.2014.76.5.199.
- Корж Е.В., Подчос Н.А. Сложность дифференциальной диагностики полисерозита в практике фтизиатра (клинические наблюдения). *Университетская клиника.* 2017; (3-1 (24)): 113–117. Доступно на: <http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/issue/view/5/UC2017.03.01> / Korzh E.V., Podchos N.A. [Difficulty of differential diagnosis of polyserositis in phthisiological practice]. *Universitetskaya klinika.* 2017; 1 (3-1 (24)): 113–117. DOI: <http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/issue/view/5/UC2017.03.01> (in Russian).
- Jeon J., Kim T.J., Park H.S., Lee K.Y. Malignant pleural effusion from metastatic prostate cancer: a case report with unusual cytologic findings. *J. Pathol. Transl. Med.* 2018; 52 (4): 257–261. DOI: 10.4132/jptm.2018.05.08.
- Bedirhan M.A., Cansever L., Yöney A., Kocaturk C. A case of surgically treated bilateral metachronous malignant pleural mesothelioma. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2019; 27 (1): 121–124. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.16162.
- Ferreiro L., San-José M.E., Suárez-Antelo J. et al. Spontaneous bilateral haemothorax as presentation of primary pleural epithelioid haemangioendothelioma. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (6): 1079–1085. DOI: 10.1111/crj.12421.
- Valsecchi A., Arondi S., Marchetti G. Medical thoracoscopy: analysis on diagnostic yield through 30 years of experience. *Ann. Thorac. Med.* 2016; 11 (3): 177–182. DOI: 10.4103/1817-1737.185755.
- Kortekaas K.E., Pelikan H.M.P. Hydrothorax, ascites and an abdominal mass: not always signs of a malignancy – Three cases of Meigs' syndrome. *J. Radiol. Case Rep.* 2018; 12 (1): 17–26. DOI: 10.3941/jrcr.v12i1.3209.
- Bajantri B., Danial S., Duncalf R., Khaja M. Rare complicated parapneumonic effusion, Mycoplasma pneumonia with new-onset lupus flare: case report and literature review. *Respir. Med. Case Rep.* 2017; 22: 287–291. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.10.010.
- Zeng W.Y., Li Y., Xu Z.L. et al. Severe mycoplasma pneumonia in child with bilateral parapneumonic effusion successfully treated with integrated chinese and western medicine: a case report. *Chin. J. Integr. Med.* 2018; 24 (9): 683–685. DOI: 10.1007/s11655-018-2978-2.
- Sučić M., Ovcariček S., Hrkač A. et al. Polyserositis and severe sepsis after open suprapubic radical prostatectomy: a case report. *Acta Clin. Croat.* 2018; 57 (4): 789–791. DOI: 10.20471/acc.2018.57.04.25.
- Meesters J., Beckers L., Francque S. et al. Cytomegalovirus pleuropericarditis after orthotopic liver transplantation. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2018; 81 (3): 427–429. Available at: [https://www.ages.be/Articles/Volume%2081%20\(2018\)/Fasc3/12-Meesters.pdf](https://www.ages.be/Articles/Volume%2081%20(2018)/Fasc3/12-Meesters.pdf)
- Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р. и др. Тяжелая форма COVID-19 у подростка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65 (5): 58–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65. / Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R. et al. [A teenager with a severe form of COVID-19]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65 (5): 58–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65 (in Russian).
- Chong W.H., Saha B.K., Conuel E., Chopra A. The incidence of pleural effusion in COVID-19 pneumonia: state-of-the-art review. *Heart Lung.* 2021; 50 (4): 481–490. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.02.015.
- Fernandes F.F., Alves V.O., Sánchez T.E. et al. Chylothorax in paracoccidioidomycosis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2016; 58: 57. DOI: 10.1590/S1678-9946201658057.
- Zhang Y., Zhang S.X., Trivedi J. et al. Pleural fluid secondary to pulmonary cryptococcal infection: a case report and review of the literature. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19 (1): 710. DOI: 10.1186/s12879-019-4343-2.
- Gaire D., Sharma S., Poudel K., Pant P. Unresolving pneumonia with pleural effusion: pulmonary paragonimiasis. *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2017; 56 (206): 268–270.
- Стогова Н.А. Клинико-морфологическая характеристика проявлений туберкулезного плеврита у лиц с алкогольной зависимостью. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (5): 27–33. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-27-33. / Stogova N.A. [Clinical and morphological characteristics of tuberculous pleurisy manifestations in those with alcohol addiction]. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2017; 95 (5): 27–33. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-27-33 (in Russian).
- Casalini A.G., Mori P.A., Majori M. et al. Pleural tuberculosis: medical thoracoscopy greatly increases the diagnostic accuracy. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (1): 00046-2017. DOI: 10.1183/23120541.00046-2017.

31. Zhao T., Xu Y., Song Q. et al. Medical thoracoscopy for tuberculous pleurisy: a retrospective analysis of 575 cases. *Ann. Thorac. Med.* 2019; 14 (2): 134–140. DOI: 10.4103/atm.ATM_359_18.
32. Marjani M., Yousefzadeh A., Baghaei P. et al. Impact of HIV infection on tuberculous pleural effusion. *Int. J. STD. AIDS.* 2016; 27 (5): 363–369. DOI: 10.1177/0956462415581738.
33. Ballester-Ferré M.P., Martínez F., García-Gimeno N. et al. Miliary tuberculosis infection during hepatitis C treatment with sofosbuvir and ledipasvir plus ribavirin. *World J. Hepatol.* 2017; 9 (3): 161–166. DOI: 10.4254/wjh.v9.i3.161.
34. Благова О.В., Алиева И.Н., Недоступ А.В. и др. Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакоскопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (9): 81–87. DOI: 10.26442/terarkh201890981-87. / Blagova O.V., Alieva I.N., Nedostup A.V. et al. [Exudative-constrictive tuberculous pericarditis in combination with arthritis in cardiologist practice: thoracoscopy biopsy as a diagnosis and treatment method]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (9): 81–87. DOI: DOI: 10.26442/terarkh201890981-87 (in Russian).
35. Saha K., Saha A., Mitra M., Panchadhyayee P. Bilateral pleural effusion with APLA positivity in a case of rhusus syndrome. *Lung India.* 2014; 31 (4): 390–393. DOI: 10.4103/0970-2113.142133.
36. Nagayasu A., Kubo S., Nakano K. et al. IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion. *Intern. Med.* 2018; 57 (15): 2251–2257. DOI: 10.2169/internalmedicine.0387-17.
37. Kamiya Y., Toyoshima M., Akiyama N., Suda T. Combined pulmonary fibrosis and emphysema preceding lupus pleuritis. *Intern. Med.* 2016; 55 (7): 783–786. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5635.
38. So C., Imai R., Tomishima Y., Nishimura N. Bilateral pleuritis as the Initial symptom of systemic lupus erythematosus: a case series and literature review. *Intern. Med.* 2019; 58 (11): 1617–1620. DOI: 10.2169/internalmedicine.1886-18.
39. Кельманская С.И., Гуренко Е.Г., Мирошниченко Д.С. и др. Клиническое наблюдение случая полисерозита при системной склеродермии в практике фтизиатра. *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* 2014; 15 (3): 356–357. / Kel'manskaya S.I., Gurenko E.G., Miroshnichenko D.S. et al. [Clinical observation of a case of polyserositis in systemic scleroderma in the practice of a phthisiatrician]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy mediciny.* 2014; 15 (3): 356–357 (in Russian).
40. Ma D., Lu H., Qu Y. et al. Primary Sjögren's syndrome accompanied by pleural effusion: a case report and literature review. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (11): 15322–15327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713674/>
41. Porcel J.M. Pleural effusions in acute idiopathic pericarditis and postcardiac injury syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (4): 346–350. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000383.
42. Bielsa S., Corral E., Bagüeste P., Porcel J.M. Characteristics of pleural effusions in acute idiopathic pericarditis and post-cardiac injury syndrome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (2): 298–300. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201510-668LE.
43. Liu M., Cui A., Zhai Z.G. et al. Incidence of pleural effusion in patients with pulmonary embolism. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2015; 128 (8): 1032–1036. DOI: 10.4103/0366-6999.155073.
44. Panjwani A., Zaid T., Alawi S. et al. Pleural effusion in acute pulmonary embolism in Bahrain: radiological and pleural fluid characteristics. *Lung India.* 2019; 36 (2): 112–117. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_58_18.
45. Федоровский В.В. Подход к выбору метода лечения при стерильном остром панкреатите. *Медицина и образование в Сибири.* 2015; (5): 38. Доступно на: <https://mos.ngmu.ru/article/pdf.php?id=1913> / Fedorovskiy V.V. [Approach to the choice of treatment method for sterile acute pancreatitis]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2015; (5): 38. Available at: <https://mos.ngmu.ru/article/pdf.php?id=1913> (in Russian).
46. Sasturkar S.V., Gupta S., Thapar S., Shasthry S.M. Endoscopic management of pleural effusion caused by a pancreatic pleural fistula. *J. Postgrad. Med.* 2020; 66 (4): 206–208. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_720_20.
47. Sá J., Evangelista C., Jorge C.F., Silva J. Bilateral pleural effusions as the first sign of mesenteric panniculitis. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (7): e233423. DOI: 10.1136/bcr-2019-233423.
48. Kobayashi H., Notohara K., Otsuka T. et al. An autopsy case of mesenteric panniculitis with massive pleural effusions. *Am. J. Case Rep.* 2018; 19: 13–20. DOI: 10.12659/ajcr.905744.
49. Enomoto Y., Yokomura K., Suda T. Bilateral pleural effusion associated with miliary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (4): 474–475. DOI: 10.1164/rccm.201411-2022IM.
50. Rivera E., Gesthalter Y., Vardelaan P. et al. Sarcoidosis with pleural effusion as the presenting symptom. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2018; 25 (2): 148–151. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000453.
51. Liu X., Huang S., Jiang G. Report of a rare case of histiocytic necrotizing lymphadenitis with bilateral pleural effusion diagnosed via cervical lymph node biopsy. *Sao Paulo Med. J.* 2018; 136 (4): 368–371. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0333170217.
52. Itagaki H., Katuhiko S. Yellow nail syndrome following multiple orthopedic surgeries: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2019; 13 (1): 200. DOI: 10.1186/s13256-019-2136-2.
53. Балионис О.И., Трушенко Н.В., Ларченко Ю.А., Сухорукова А.Г. Синдром желтых ногтей как редкая причина плеврального выпота. *Пульмонология.* 2019; 29 (3): 360–364. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-360-364. / Balionis O.I., Trushenko N.V., Larchenko Ju.A., Suhorukova A.G. [Yellow nail syndrome as a rare reason for pleural effusion]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (3): 360–364. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-360-364 (in Russian).
54. Xue J., Liu W., Shi F. et al. Pleural effusion due to use of pioglitazone: a case report. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2020; 18 (3): 168–171. DOI: 10.1089/met.2019.0109.
55. Mansour Y., Masson P., Gourdiard A.L. et al. [Pleurisy induced by atorvastatin]. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (7): 607–611. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.12.010.
56. Uzan G., İkitimur H. Pleural effusion in end stage renal failure patients. *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.* 2019; 53 (1): 54–57. DOI: 10.14744/SEMB.2018.40327.
57. Barroso Pereira J.C. [Tuberculous serositis in patient with systemic lupus erythematosus: case report and literature review]. *Rev. Port. Pneumol.* 2009; 15 (4): 721–727. DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30168-9 (in Portuguese).
58. Wang F., Tong Z., Wang Z. et al. [Sarcoidosis related pleural effusion: 6 case reports and literatures review]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2015; 38 (2): 99–104 (in Chinese).
59. Ropero-Luis G., Páez-Codeso F., Gómez-Huelgas R. Do bilateral pleural effusions always have the same cause? *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2019; 6 (5): 001074. DOI: 10.12890/2019_001074.
60. Ferreiro L., San José M.E., Gude F. et al. Unilateral or bilateral thoracocentesis for bilateral pleural effusion: a prospective study. *Arch. Bronconeumol.* 2016; 52 (4): 189–195. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.07.011.

Поступила: 16.06.21

Принята к печати: 04.10.22

Received: June 16, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторе / Author Information

Стогова Наталья Аполлоновна – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-002-9941-0485>)

Natal'ya A. Stogova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko", Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru (ORCID: <https://oreid.org/0000-002-9941-0485>)

D-гиповитаминоз у пациентов с заболеваниями органов дыхания в трудоспособном возрасте: риски и профилактика

Л.К.Ибраева, Д.Х.Рыбалкина ✉, О.А.Евменова, Ф.М.Турдалы, Ж.Т.Ибрагим

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»: 110000, Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, 40

Резюме

D-гиповитаминоз у трудоспособного населения — довольно частое явление в промышленно развитых странах, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями, в т. ч. болезнями органов дыхания (БОД). Роль витамина D в кальциевом и костном гомеостазе хорошо известна. В последние годы признано, что помимо классической функции, витамин D модулирует множество процессов и регуляторных систем, участвуя в иммунном ответе и репаративных процессах. **Целью** работы явилось исследование распространенности D-гиповитаминоза у трудоспособного населения с БОД. Для этого проведен аналитический обзор научной литературы баз данных *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *clinicaltrials.gov* за 2014–2019 гг. **Результаты.** По данным эпидемиологических и экспериментальных исследований показано, что низкий уровень сывороточного витамина D связан с нарушением функции легких, увеличением частоты воспалительных, инфекционных или опухолевых заболеваний, среди которых — бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и рак. **Заключение.** Знания о прямых патогенетических связях между уровнем витамина D и болезнями легких в настоящее время ограничены, однако в ряде исследований подчеркивается актуальность этой связи. При этом данные о роли уровня витамина D в патогенезе БОД и необходимости его включения в основную терапию для повышения эффективности лечения и точности прогноза противоречивы и требуется дальнейшее их изучение, хотя масштабные скрининговые исследования уровня витамина D с целью его коррекции являются затратными даже с однократным мониторингом его уровня.

Ключевые слова: дефицит витамина D, факторы риска, трудоспособное население, болезни органов дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Ибраева Л.К. и соавт., 2022

Для цитирования: Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Евменова О.А., Турдалы Ф.М., Ибрагим Ж.Т. D-гиповитаминоз у пациентов с заболеваниями органов дыхания в трудоспособном возрасте: риски и профилактика. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 891–898. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-891-898

D-hypovitaminosis in working age patients with diseases of the respiratory organs: the risks and prevention

Lyazat K. Ibrayeva, Dina Kh. Rybalkina ✉, Olga A. Evmenova, Farida M. Turdaly, Zhanagir T. Ibragim

Karaganda Medical University: ul. Gogolya 40, Karaganda, 110000, Kazakhstan

Abstract

D-hypovitaminosis in the working-age population is quite common in industrialized countries, especially when it comes to patients with chronic diseases, including respiratory ones. The role of vitamin D in calcium and bone homeostasis is well known. In recent years, vitamin D has been recognized to modulate many processes and regulatory systems involved in the immune response and reparative processes, in addition to the classic function of this vitamin. **Aim.** A review of the prevalence of D-hypovitaminosis in the working-age population with respiratory diseases was conducted using the *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *clinicaltrials.gov* databases for 2014 – 2019. **Results.** Epidemiological and experimental studies have shown that low serum vitamin D is associated with impaired lung function, an increase in the incidence of inflammatory, infectious, or neoplastic diseases, which include asthma, COPD, and cancer. **Conclusion.** Knowledge of direct pathogenetic relationships between vitamin D levels and lung diseases is currently limited, although there is a number of studies that highlight the relevance of this relationship. A number of studies are contradictory in their results, which requires further study of the role of vitamin D levels in the pathogenesis of respiratory diseases and the need for its inclusion in the essential therapy to improve the effectiveness of treatment and accuracy of the prognosis. However, large-scale screening studies of vitamin D level for the purpose of its correction are costly, even with a single measurement.

Key words: vitamin D deficiency, risk factors, working-age population, respiratory diseases.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. This study was not supported financially.

© Ibrayeva L.K. et al., 2022

For citation: Ibrayeva L.K., Rybalkina D.Kh., Evmenova O.A., Turdaly F.M., Ibragim Zh.T. D-hypovitaminosis in working age patients with diseases of the respiratory organs: the risks and prevention. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 891–898 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-891-898

Дефицит витамина D в настоящее время является глобальной проблемой, в т. ч. в Казахстане, при этом отмечается увеличение его распространенно-

сти в динамике. Недостаточность витамина D, определяемая уровнем 25(OH)D в сыворотке крови < 30 и < 20 нг / мл, у женщин в постменопаузе составля-

ет 50 % в Таиланде и Малазии, 75 % – в США, 74–83,2 % – в России, 90 % – в Японии и Южной Корее. Выраженный дефицит витамина D очень распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, где средний уровень колеблется от 4 до 12 нг / мл [1].

По результатам скрининга у подростков (Алматы, Казахстан) распространенность гиповитаминоза витамина D составила 68 % при уровне $15,2 \pm 1,9$ нг / мл и 31,5 % – при уровне $4,2 \pm 2,8$ нг / мл [2].

Факторами риска для развития гиповитаминоза могут быть длительное пребывание в помещениях в дневное время (снижается уровень инсоляции, что характерно для трудоспособного населения), регион проживания, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, новообразования, системные заболевания, иммунные нарушения.

Доказано, что пороговый уровень содержания витамина D < 11 нг / мл имеет выраженную взаимосвязь между кардиометаболическими маркерами (артериальное давление, уровень глюкозы, триглицеридов, инсулинорезистентность, уровень C-реактивного белка) у здоровых людей [3].

При обследовании рабочих из Южной Кореи, занятых в сфере производства электроники (с наличием стрессовой нагрузки в работе), у 24,8 % мужчин и 47,6 % женщин обнаружен выраженный дефицит (< 10 нг / мл) витамина D в сыворотке крови [4]. Учеными Италии в когортной группе работников 18–69 лет (индекс массы тела > 25 кг / м) выявлены 89,09 % лиц с гиповитаминозом, из них у 17,40 % отмечен выраженный уровень дефицита [5]. При определении уровня витамина D у солдат США выявлено недостаточное его содержание при избыточной массе тела и ожирении [6].

Для израильских врачей переменные, которые в значительной степени были связаны с низким и средним уровнем витамина D в сыворотке крови, были следующими:

- возраст;
- ночные смены;
- стационарная или амбулаторная практика (15 ± 6 нг / мл vs $19,7 \pm 6$ нг / мл; $p < 0,001$);
- этническое происхождение (уровень витамина D ниже у арабов по сравнению с евреями; $p = 0,04$) [7].

У работников энергетического предприятия Самары содержание витамина D₃ в сыворотке крови составляло 13,6–57,4 нг / мл при норме 30–100 нг / мл, при этом доля лиц со сниженной обеспеченностью витамином D составила 63,1 % [8]. При сравнении обеспеченности рациона питания витаминами и макронутриентами для рабочих и лиц, не занятых на производстве, обращает на себя внимание достоверно более выраженный дефицит потребления витамина D. Все это может служить обоснованием для масштабного скрининга на гиповитаминоз витамина D у трудоспособного населения и проведения в дальнейшем корректирующих мероприятий.

В структуре заболеваемости трудоспособного населения доля болезней органов дыхания (БОД) значительна, как и хронической обструктивной болезни

легких (ХОБЛ) – в структуре преждевременной смертности населения, при этом интересна роль витамина D (потребность и дефицит) в патогенетических процессах иммунных реакций, воспаления, пролиферации соединительной, гладкомышечной тканей.

Для оценки уровня витамина D в сыворотке крови используются следующие методы:

- иммуноферментный анализ;
- хемилюминесцентный иммунологический анализ;
- жидкостная хроматография;
- спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях;
- фотоэлектроколориметрия.

Дефицит витамина D определяется при его уровне < 20 нг / мл, тогда как значения 25(OH)D в пределах 20–30 нг / мл расцениваются как недостаточность, концентрация 25(OH)D < 10 нг / мл интерпретируется как выраженный дефицит витамина D [9].

В некоторых исследованиях оценка уровня 25(OH)D проводилась в бронхоальвеолярном лаваже (предел обнаружения составлял 5–7 нмоль / л) [10]. Потребление витамина D с пищей приводило к повышению уровня циркулирующего 25(OH)D, но не в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Помимо непосредственного измерения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, по данным ряда исследований оценивались и косвенные маркеры его активности, среди которых – витамин D-связывающий белок (*GC-globulin*), который выполняет роль белка-переносчика витамина D и его метаболитов в плазме крови (уровень GC-глобулина у здоровых лиц составляет 176–623 мг / л вне зависимости от возраста).

Выделяются 3 основных электрофоретических варианта *GC-globulin* – Gc1F, Gc1S и Gc2, из которых 2 первых белка обладают большим сродством к 25(OH)D. *GC-globulin* играет важную роль в предохранении организма от интоксикации свободным витамином D или служит своеобразным источником циркулирующего 25(OH)-vitamin D₃ [11]. Низкий уровень GC-глобулина плазмы или сыворотки также связан с остеопорозом, болезнью Грейвса, тиреоидитом Хашимото, сахарным диабетом, ХОБЛ, синдромом приобретенного иммунодефицита, рассеянным склерозом, саркоидозом и ревматической лихорадкой.

Делеция гена рецептора витамина (*VDR*) приводила к хроническому воспалению и нарушению работы иммунной системы, что в конечном итоге способствовало развитию ХОБЛ в эксперименте [12]. Кроме того, сообщалось, что при других полиморфизмах белка, связывающего витамин D, снижался риск развития ХОБЛ или оказывалось влияние на частоту обострений этого заболевания. По данным некоторых исследований, напротив, никакой связи между полиморфизмом *VDR* и риском развития респираторных инфекций у пациентов с ХОБЛ не обнаружено [9].

Доказана роль витамина D в иммунной защите, которая при нарушении, в свою очередь, способна оказывать влияние на развитие БОД. Следует отметить, что почти все клетки, опосредующие адаптивный и врожденный иммунный ответ, включая активированные CD4- и CD8-лимфоциты, В-лимфоциты,

нейтрофилы и антиген-презентирующие клетки, такие как макрофаги и дендритные клетки, имеют рецепторы к витамину D, которые действуют как мощные иммуномодуляторы [10]. Иммуномодулирующее действие витамина D хорошо изучено на экспериментальной модели бронхиальной астмы (БА) аллергического генеза. Дефицит витамина D оказывает влияние на лимфодренаж и способен приводить к увеличению секреции Th2-цитокинов, выполняющих роль провоспалительных медиаторов [12].

Показано также, что 1,25-дигидрокси-витамин D ингибирует высвобождение эозинофилов и лимфоцитов в просвет дыхательных путей, снижает выработку интерлейкина (IL)-4, нарушает миграцию клеток, тем самым ослабляя воспалительный ответ [13]. 1,25(OH)D выступает мощным ингибитором созревания дендритных клеток, снижая экспрессию молекул класса II основного комплекса гистосовместимости и костимуляции, тем самым снижая выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, -12, -23 и интерферон- γ [9]. Установлено, что при включении в терапию 1,25-дигидрокси-витамина D на раннем этапе развития патологического процесса повышается уровень Th2-цитокинов (IL-4 и IL-13) и иммуноглобулина E, однако когда он назначается на более поздней стадии, то подавляется выброс IL-5 и эозинофилов. Показано, что дефицит витамина D сопряжен с повышением уровня эозинофилов и нейтрофилов, а при добавлении витамина D эти эффекты снижались.

При таких заболеваниях, как ХОБЛ и БА при помощи витамина D могут регулироваться синтез и деградация простагландина E₂ (PGE₂). С помощью этого механизма витамин D может модулировать функцию восстановления тканей, опосредованную фибробластами [14]. Ингибирующее действие витамина D и его метаболитов – 25(OH)D и 1,25(OH)₂D на PGE₂ зависело от его концентрации.

Помимо этого, установлено, что витамин D может выступать как адъювант при других методах лечения. При добавлении витамина D и дексаметазона в CD4⁺-регуляторные культуры Т-клеток от резистентных к глюкокортикостероидам (ГКС) пациентов с БА синтез IL-10 усиливался до уровня, сопоставимого с таковым у чувствительных к ГКС пациентов, получавших только дексаметазон [15].

При оценке антимикробной активности установлено, что витамин D может индуцировать экспрессию антимикробных пептидов и белков, таких как кателицидины (LL-37) и β -дефенсины (hBDs), которые вырабатываются моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками кожи и легких [10]. Антимикробные пептиды выступают в качестве первой линии защиты [16]. Повышенный уровень антимикробного мышиноного β -дефенсина-2 обнаружен в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у мышей мужского и женского пола, получавших пищу, содержащую витамин D [10].

Действие витамина D₃ на антимикробную активность дыхательных путей человека оценивалось по данным исследования G.Luis et al. При воздействии витамина D₃ значительно увеличилась проти-

вомикробная активность дыхательных путей у некурящих лиц, тогда как антимикробная активность у курильщиков в ответ на прием витамина D₃ не изменялась [16]. Предполагается, что способность эпителия дыхательных путей активировать витамин D₃ у курильщиков может изменяться. При воздействии экстракта сигаретного дыма на эпителий дыхательных путей человека нарушается экспрессия гена *CYP27B1* (α_1 -гидроксилаза), ответственного за активацию 25(OH)D [16].

Гиповитаминоз D способен воздействовать на гладкую мускулатуру дыхательных путей и приводить к ремоделированию легких, оказывая влияние на пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и модуляцию уровней матричной металлопротеиназы [9]. По данным исследования *in vitro* с использованием клеток гладкой мускулатуры бронхов человека продемонстрировано, что 1,25-дигидрокси-витамин D ингибирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры бронхов, оказывая тормозящее влияние на клеточный цикл. Эти данные подтверждены по результатам исследования A. Gupta et al. – отмечено увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов у детей с дефицитом витамина D, страдающих БА [12].

Участие витамина D в фибропролиферации в ответ на воспаление и повреждение бронхиального эпителия обусловило появление гипотезы о том, что он играет роль в развитии интерстициальных заболеваний легких [9]. По данным исследования Xiangde Liu et al. установлено, что 25(OH)D и 1,25(OH)₂D усиливают опосредованное фибробластами сокращение коллагенового геля. Способность витамина D ингибировать выработку PGE₂ может составлять часть усиленного сокращения коллагенового геля. Сокращение наблюдалось также в присутствии индометацина, который блокирует синтез PGE₂. Это говорит о том, что при помощи витамина D может усиливаться сокращение коллагенового геля с помощью PGE₂-зависимых механизмов [14].

Несоответствие результатов по взаимосвязи между уровнями 25(OH)D в сыворотке и функцией легких у пациентов с ХОБЛ обусловило появление гипотезы о том, что существуют подгруппы пациентов с ХОБЛ с различной генетической предрасположенностью к развитию дефицита витамина D. Связь между уровнями витамина D в сыворотке и тяжестью ХОБЛ была описана как особозначимая у лиц с определенными вариантами генов транспортного белка витамина D, что, в свою очередь, независимо связано с повышенным риском развития ХОБЛ [9].

Выявлена взаимосвязь между экспрессией полиморфизмов гена *VDR*, таких как Fok-I и Taq-I, и повышенным риском инфекций дыхательных путей. Несмотря на то, что в исследовании NHANES-III (National Health And Nutrition Examination Survey) наблюдалась связь между уровнем витамина D и частотой инфекций верхних дыхательных путей у пациентов с диагнозом ХОБЛ и / или БА, по данным исследования VIDARIS (Vitamin D and Acute Respiratory Infection Study) сделан вывод о том, что при добавлении витамина D₃ не снижается частота инфекций

верхних дыхательных путей. Тем не менее следует отметить, что у участников данного исследования изначально не отмечалось дефицита витамина D (средний исходный уровень витамина D составлял 29 нг / мл), что, возможно, повлияло на результаты исследования. По данным исследования *M. Moberg et al.*, целью которого являлась оценка связи между уровнем витамина D и фенотипами ХОБЛ, сделано заключение об отсутствии корреляции между концентрацией витамина D и фенотипами ХОБЛ [17]. Наличие гена *VDBP rs 7041* предрасполагает к дефициту витамина D, что, в свою очередь, связано со снижением функции легких [12]. При генетической восприимчивости к ХОБЛ с вариантами генов *VDBP* требуется дальнейшее изучение функциональных механизмов *VDBP*.

В бронхиальном дереве здоровых легких человека содержится приблизительно 2 000 различных бактериальных геномов на 1 см². Существуют разнообразие микробные сообщества, среди которых выделяются *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*. Точно так же в здоровом микробиоме легких мышей преобладают виды этих типов, а также *актинобактерии* и *цианобактерии*. Микробиом легкого изменяется от младенчества до взрослого возраста, причем соотношение *Bacteroidetes: Firmicutes / Gammaproteobacteria* увеличивается с возрастом у мышей без специфических патогенов. У мышей, на протяжении всей жизни которых в рационе питания присутствовал витамин D, наблюдалась гендерное различие в микробиоте легких, с повышенными уровнями операционной таксономической единицы (OTU) *Acinetobacter* у самок. Этот эффект не отмечался у мышей с дефицитом витамина D или дефицитом витамина D, приобретенном в раннем взрослом возрасте. Кроме того, отмечается обратная корреляция уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с общими бактериальными OTU и *Pseudomonas* OTU в легких.

M. Roggenbuck et al. выявлена отрицательная связь между циркулирующим 25(ОН)D и OTU невыявленного *Pseudomonas*, что может быть наиболее клинически значимым для пациентов, у которых *Pseudomonas* играет центральную роль в прогрессировании заболевания, например при муковисцидозе или ХОБЛ. Предполагается, что статус витамина D (или циркулирующий 25(ОН)D) может снижаться при наличии патобионтов в легких. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы подтвердить доклинические результаты [10].

По данным крупного популяционного исследования показана корреляция между уровнем витамина D и функцией легких [12], что также было зафиксировано на экспериментальной модели у мышей с дефицитом витамина D. Продемонстрирована положительная связь между потреблением пищи, богатой витамином D, и такими показателями функции внешнего дыхания, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), соотношение показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также отрицательная связь с заболеваемостью ХОБЛ. По данным того же исследования, концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови

была положительно связана с распространенностью ХОБЛ, но не с уровнем ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Эти данные позволили также сделать вывод о том, что наличие витамина D в рационе питания не является идеальным показателем статуса витамина D.

По данным проспективного когортного исследования взаимосвязи между исходным уровнем витамина D в сыворотке крови и смертностью в группе пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени не выявлено. Однако *L. Janssens et al.* обнаружено, что уровень 25(ОН)D в сыворотке достоверно коррелировал с показателем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими людьми без ХОБЛ [9]. Ограничением указанных исследований является то, что сезонные колебания и широта, при которых изменяется воздействие солнечного света и, следовательно, уровень витамина D, не были приняты во внимание.

По данным исследования *C. Trevisan et al.* установлено, что минеральная плотность кости у пожилых пациентов с ХОБЛ коррелирует с тестами функции легких, в частности, степенью ограничения воздушного потока — патофизиологическим признаком ХОБЛ [18]. По данным исследования *S. Mulrennan et al.* продемонстрировано, что низкий уровень витамина D является фактором риска развития бронхита и симптомов стеснения в груди после адаптации к хроническому заболеванию. Более высокие уровни витамина D коррелируют с лучшей функцией легких [19].

При изучении влияния витамина D на скелетные мышцы сделано предположение о том, что его дефицит способствует слабости дыхательных мышц, которая наблюдается на поздних стадиях ХОБЛ [9]. По данным исследования *M. Hornikx et al.* выявлено значительное увеличение силы дыхательной мускулатуры на фоне приема витамина D. Однако по данным еще одного пилотного исследования эффект витамина D при ХОБЛ на фоне умеренной физической нагрузки не показан. При этом данные работы не располагали большим объемом выборки и были непродолжительны, что указывает на необходимость проведения более масштабных исследований с более длительным периодом наблюдения.

Выдвинут ряд гипотез, объясняющих связь между ХОБЛ и остеопенией. Во-первых, сообщалось, что при более высоком уровне цитокинов, связанном с обструкцией дыхательных путей, наблюдается синергичный эффект с белковой триадой, включающей остеопротегерин, рецепторный активатор ядерного фактора κ B и рецепторный активатор ядерного фактора каппа-B-лиганда, стимулирующие резорбцию костной ткани у пациентов с эмфиземой [20]. Однако при ХОБЛ существенной корреляции между уровнями сывороточного С-реактивного белка, IL-1, IL-6 и минеральной плотностью кости также не обнаружено [17]. Во-вторых, сывороточный витамин D — известный фактор, оказывающий влияние на костный метаболизм — часто снижался у пациентов с ХОБЛ, что приводило к повышению риска остеопороза [21].

При проведении анализа рандомизированных клинических исследований по влиянию витамина D на течение БОД, зарегистрированных на сайте

<https://clinicaltrials.gov>, выявлено, что 28 исследований выполнены в США, 14 – в Европе, по 7 – в странах Средней и Южной Азии. Исследовались как острые, так и хронические БОД (острые инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, пневмонии, ХОБЛ, туберкулез, БА, муковисцидоз). Канадскими учеными при проведении рандомизированного контролируемого исследования выявлено, что потребление витамина D₃ студентами (в сравнении с плацебо) в осенний период было связано со значительно более низким риском лабораторно подтвержденных инфекций верхних дыхательных путей (относительный риск (ОР) – 0,54; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,34–0,84; $p = 0,007$) и значительно меньшей средней вирусной нагрузкой, что свидетельствует о том, что добавки витамина D₃ являются перспективным вмешательством для профилактики инфекций верхних дыхательных путей [22].

У страдающих аллергическим ринитом детей, проживающих в Астане (Казахстан), также показана эффективность применения витамина D в дополнение к симптоматической терапии при острых респираторных инфекциях и уменьшение катарального периода в 1,43 раза ($p < 0,01$), фебрильного периода и средней продолжительности симптоматики ($5,3 \pm 1,1$ дня vs $9,1 \pm 1,4$ дня в группе контроля; $p < 0,05$) [23]. Исследователями из США установлено преимущество ежемесячного приема витамина D в высоких дозах в сравнении со стандартными дозами у пожилых людей (в возрасте ≥ 60 лет) – отмечено снижение частоты возникновения острых респираторных инфекций (коэффициент заболеваемости (*Incidence Rate Ratio* – IRR) – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,38–0,94; $p = 0,02$) без риска гиперкальциемии или камнеобразования в почках [24].

Бельгийскими учеными по данным одноцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования выявлено, что при высоких дозах витамина D в выборке пациентов с ХОБЛ частота обострений не снижалась. Но у участников с выраженным дефицитом витамина D (< 10 нг / мл) в начале приема добавки могут понизиться тяжесть обострения (соотношение показателей с группой приема плацебо – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,33–0,98; $p = 0,042$) [25]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Великобритании, также не показано влияния витамина D₃ на развитие обострений ХОБЛ, но установлено протективное действие на степень тяжести обострения при изначальном уровне 25(ОН)D < 50 нмоль / л [26].

Учеными из США отмечено, что при добавлении высоких доз витамина D₃ у больных, получающих искусственную вентиляцию легких в отделении интенсивной терапии, безопасно увеличилась концентрация 25(ОН)D в плазме до нормальных значений, что было связано с уменьшением продолжительности пребывания в стационаре без изменения других клинических исходов [27]. Выявлено, что недостаточность витамина D связана с изменением состава микробиоты, которое может способствовать развитию воспалительных процессов у больных муковисцидо-

зом [28]. При обследовании больных БА выявлено, что при добавлении к терапии витамина D₃ частота обострений у взрослых не снижалась [29]. При описании клинического случая показано, что дефицит витамина D и кальция может способствовать развитию спазма гортани, имитирующего БА [30].

Учитывая ряд эффектов, вызываемых витамином D, воздействие на пролиферацию и активность иммунных клеток, экспрессию ангиотензинпревращающего фермента-2 в легочной артерии, снижение поверхностного натяжения в альвеолах, а также безопасность и простоту введения, следует рассмотреть возможность добавки витамина D в качестве адъюванта при профилактике и лечении COVID-19 [31].

В настоящее время с целью снижения риска заражения лицам из группы риска заражения гриппом и / или COVID-19 рекомендуется рассмотреть возможность приема 10 000 МЕ в сутки витамина D в течение нескольких недель для более быстрого повышения концентрации 25(ОН)D в организме, а затем – 5 000 МЕ в сутки. Целевой уровень 25(ОН)D должен составлять > 40 – 60 нг / мл (100 – 150 нмоль / л). Для лечения COVID-19 могут быть полезны более высокие дозы витамина D₃ [32].

При проведении метаанализа 16 исследований выявлена обратная корреляция увеличения потребления витамина D с риском развития рака легких (ОР – 0,854; 95%-ный ДИ – 0,741–0,984). При построении линейной модели анализа доза-ответ показано, что с увеличением потребления витамина D на 100 МЕ в день риск рака легких снижался на 2,4 % (ОР – 0,976; 95%-ный ДИ – 0,957–0,995; $p = 0,018$) [33]. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого (наиболее распространенного рака легких) с выраженным дефицитом 25(ОН)D при добавлении к терапии витамина D при ранней стадии аденокарциномы легкого в течение 1 года после операции улучшается выживаемость. Кроме того, обнаружено, что полиморфизм белка, связывающего витамин D, также оказывает влияние на выживаемость [34].

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D₃) и эргокальциферол (D₂), для лечения – колекальциферол. Лицам в возрасте 18–50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется ≥ 600 – 800 МЕ витамина D в сутки, старше 50 лет – ≥ 800 – $1\,000$ МЕ. Лечение дефицита витамина D у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы под контролем врача, по схемам, с учетом выявленного уровня и сопутствующей патологии, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы [1].

Согласно европейским рекомендациям, потребление витамина D для взрослых старше 18 лет с сентября по апрель составляет 800–2 000 МЕ (20,0–50,0 мкг) в сутки в зависимости от массы тела; лицам с ожирением, входящим в группу риска (индекс массы тела – 30 кг / м²), – 1 600–4 000 МЕ (40–100 мкг) в сутки в течение 1 года; лицам, работающим в ночные смены, и взрослым представителями негроидной

расы — 1 000–2 000 МЕ (25–50 мкг) в сутки на протяжении 1 года. Терапевтическая доза при выраженном дефиците должна составлять 1 000–10 000 МЕ в сутки в течение 1–3 мес. при контроле уровня 1 раз в полгода. При заболеваниях в отсутствие лечения при дефиците витамина D может значительно снизиться эффективность базисной терапии или измениться развитие болезни [35]. Возможным затруднением для проведения масштабных скрининговых исследований уровня витамина D является затратность определения его уровня даже с однократным мониторингом при его коррекции.

Заключение

Роль витамина D в кальциевом и костном гомеостазе хорошо известна. В последние годы признано, что, помимо этой классической функции, витамин D модулирует множество процессов и регуляторных систем, участвуя в иммунном ответе и репаративных процессах. Гиповитаминоз D — довольно частое явление у лиц трудоспособного возраста в промышленно развитых странах, в т. ч. у пациентов с БОД. Согласно эпидемиологическим данным, низкий уровень сывороточного витамина D связан с нарушением функции легких, увеличением частоты воспалительных, инфекционных или опухолевых заболеваний, среди которых можно выделить БА, ХОБЛ и рак. Хотя знания о прямых патогенетических связях между уровнем витамина D и болезнями легких в настоящее время ограничены, имеется ряд эпидемиологических и экспериментальных исследований, по данным которых подчеркивается актуальность этой связи.

Таким образом, при дальнейшем изучении этих процессов должным образом будет оценена роль витамина D в патогенезе БОД и при этом, возможно, повысится эффективность лечения и точность прогноза при включении в терапию и коррекции его уровня.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.; 2015. Доступно на: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>
2. Пушкарев К.А., Каусова Г.К., Берлизева Ю.А. и др. Дефицит витамина D как фактор снижения работоспособности у подростков. *Медицина* (Алматы). 2018; 2 (188): 34–38. Доступно на: <https://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2018/2018-2/34-38.pdf>
3. Tepper S., Shahar D.R., Geva D. et al. Identifying the threshold for vitamin D insufficiency in relation to cardiometabolic markers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24 (5): 489–494. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.10.025.
4. Jung Y.S., Chae C.H., Kim Y.O. et al. The relationship between serum vitamin D levels and sleep quality in fixed day indoor field workers in the electronics manufacturing industry in Korea. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2017; 29: 25. DOI: 10.1186/s40557-017-0187-7.
5. Vigna L., Cassinelli L., Tirelli A.S. et al. 25(OH)D levels in relation to gender, overweight, insulin resistance, and inflammation in a cross-sectional cohort of northern Italian workers: evidence in support of preventive health care programs. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017; 36 (4): 253–260. DOI: 10.1080/07315724.2016.1264280.

6. McCarthy M.S., Elshaw E.B., Szekely B.M., Pflugeisen B. Health promotion research in active duty army soldiers: The road to a fit and ready force. *Nurs. Outlook.* 2017; 65 (5, Suppl.): S6–16. DOI: 10.1016/j.outlook.2017.06.009.
7. Munter G., Levi-Vineberg T., Sylvestry N. Vitamin D deficiency among physicians: a comparison between hospitalists and community-based physicians. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (6): 1673–1676. DOI: 10.1007/s00198-015-3028-y.
8. Горбачев Д.О., Сучков В.В., Сазонова О.В. и др. Анализ содержания витаминов в крови и моче у работников топливно-энергетического предприятия. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; (6). Доступно на: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25474>
9. García de Tena J., El Hachem Debek A., Hernández Gutiérrez C. et al. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 5 (50): 179–184. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.023.
10. Roggenbuck M., Anderson D., Klingenberg K.B. et al. Vitamin D and allergic airway disease shape the murine lung microbiome in a sex-specific manner. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 116. DOI: 10.1186/s12931-016-0435-3.
11. Авербах М.М., Панова Л.В., Губкина М.Ф. и др. Содержание витамин-D-связывающего протеина в плазме крови у детей и подростков, больных различными формами туберкулеза органов дыхания. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2018; (4): 43–47. DOI: 10.17513/mjpf.12180.
12. Bakera K.E., Bonvinia S.J., Donovan C. et al. Novel drug targets for asthma and COPD: Lessons learned from *in vitro* and *in vivo* models. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 181–198. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.008.
13. Topilski I., Flaishon L., Naveh Y. et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th2 cells *in vivo* are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34 (4): 1068–1076. DOI: 10.1002/eji.200324532.
14. Liu X., Nelson A., Wang X. et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (1): 40–50. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0211oc.
15. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (1): 146–155. DOI: 10.1172/JCI21759.
16. Buonfiglio V.L.G., Cano M., Pezzulo A.A. et al. Effect of vitamin D₃ on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled doubleblind trial. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 1 (4): e000211. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000211.
17. Moberg M., Ringbaek T., Bazeghi N.R. et al. Association between vitamin D status and COPD phenotypes. *Lung.* 2014; 4 (192): 493–497. DOI: 10.1007/s00408-014-9582-9.
18. Trevisan C., Vianello A., Veronese N. et al. The association between bone mineral density and airflow limitation in a cohort of fit elderly women. *Lung.* 2016; 6 (194): 897–904. DOI: 10.1007/s00408-016-9948-2.
19. Mulrennan S., Hunter M., Hui J. et al. Vitamin D and respiratory health in the Busselton healthy ageing study. *Eur. Respir. J.* 2016; 60 (48): PA1137. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1137.
20. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 157. DOI: 10.1186/1465-9921-12-157.
21. Persson L.J.P., Aanerud M., Hiemstra P.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e38934. DOI: 10.1371/journal.pone.0038934.
22. Goodall E.C., Granados A.C., Luinstra K. et al. Vitamin D₃ and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 273. DOI: 10.1186/1471-2334-14-273.
23. Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И., Моренко М.А. Эффективность применения витамина D при острых респираторных инфекциях у детей, страдающих аллергическим ринитом. *Клиническая медицина Казахстана.* 2013; (2 (28)): 76. Доступно

на: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-vitamina-d-pri-ostryh-respiratornyh-infektsiyah-u-detey-stradayuschih-allerghicheskim-rinitom/viewer>

24. Ginde A.A., Blatchford P., Breese K. et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (3): 496–503. DOI: 10.1111/jgs.14679.
25. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (2): 105–114. DOI: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004.
26. Martineau A.R., James W.Y., Hooper R.L. et al. Vitamin D₃ supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 120–130. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
27. Han J.E., Jones J.L., Tangpricha V. et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 4: 59–65. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
28. Kanhere M., He J., Chassaing B. et al. Bolus weekly vitamin D₃ supplementation impacts gut and airway microbiota in adults with cystic fibrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (2): 564–574. DOI: 10.1210/je.2017-01983.
29. Castro M., King T.S., Kunselman S.J. et al. Effect of vitamin D₃ on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311 (20): 2083–2091. DOI: 10.1001/jama.2014.5052.
30. Masoero M., Bellocchia M., Ciuffreda A. et al. Laryngeal spasm mimicking asthma and vitamin d deficiency. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (3): 267–269. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.3.267.
31. Ebadi M., Montano-Loza A.J. Perspective: Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74 (6): 856–859. DOI: 10.1038/s41430-020-0661-0.
32. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 988. DOI: 10.3390/nu12040988.
33. Wei H., Jing H., Wei Q. et al. Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: a dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (37): e12282. DOI: 10.1097/MD.00000000000012282.
34. Akiba T., Morikawa T., Odaka M. et al. Vitamin D supplementation and survival of patients with non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (17): 4089–4097. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0483.
35. Плутовски П., Карчмаревич Э., Байер М. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2014; (2): 109–118. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-rekomendatsii-po-postupleniyu-vitamina-d-i-lecheniyu-ego-defitsita-v-tsentralnoy-evrope-rekomenduemoe-potrebleniye/viewer>

Поступила: 17.01.20

Принята к печати: 04.10.22

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: Clinical recommendations]. Moscow; 2015. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf> (in Russian).
2. Pushkarev K.A., Kausova G.K., Berlizeva Y.A. et al. [Vitamin D deficiency as a factor in the deterioration of working capacity in adolescents]. *Meditsina (Almaty).* 2018; (2 (188)): 34–38. Available at: <https://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2018/2018-2/34-38.pdf> (in Russian).
3. Tepper S., Shahar D.R., Geva D. et al. Identifying the threshold for vitamin D insufficiency in relation to cardiometabolic markers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24 (5): 489–494. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.10.025.
4. Jung Y.S., Chae C.H., Kim Y.O. et al. The relationship between serum vitamin D levels and sleep quality in fixed day indoor field workers in the electronics manufacturing industry in Korea. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2017; 29: 25. DOI: 10.1186/s40557-017-0187-7.
5. Vigna L., Cassinelli L., Tirelli A.S. et al. 25(OH)D levels in relation to gender, overweight, insulin resistance, and inflammation in a cross-sectional cohort of northern Italian workers: evidence in support of preventive health care programs. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017; 36 (4): 253–260. DOI: 10.1080/07315724.2016.1264280.
6. McCarthy M.S., Elshaw E.B., Szekely B.M., Pflugeisen B. Health promotion research in active duty army soldiers: The road to a fit and ready force. *Nurs. Outlook.* 2017; 65 (5, Suppl.): S6–16. DOI: 10.1016/j.outlook.2017.06.009.
7. Munter G., Levi-Vineberg T., Sylvestry N. Vitamin D deficiency among physicians: a comparison between hospitalists and community-based physicians. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (6): 1673–1676. DOI: 10.1007/s00198-015-3028-y.
8. Gorbachev D.O., Suchkov V.V., Sazonova O.V. et al. Analysis of the content of vitamins in the blood and urine of workers of the fuel and energy enterprises. *Sovrenennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; (6): 1–8. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25474> (in Russian).
9. García de Tena J., El Hachem Debek A., Hernández Gutiérrez C. et al. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 5 (50): 179–184. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.023.
10. Roggenbuck M., Anderson D., Klingenberg K.B. et al. Vitamin D and allergic airway disease shape the murine lung microbiome in a sex-specific manner. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 116. DOI: 10.1186/s12931-016-0435-3.
11. Averbakh M.M., Panova L.V., Gubkina M.F. et al. [Blood plasma vitamin-D binding protein content in children and adolescents, patients with various forms of lung tuberculosis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy.* 2018; (4): 43–47. DOI: 10.17513/mjpf.12180 (in Russian).
12. Bakera K.E., Bonvinia S.J., Donovan C. et al. Novel drug targets for asthma and COPD: Lessons learned from *in vitro* and *in vivo* models. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 181–198. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.008.
13. Topilski I., Flaishon L., Naveh Y. et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th2 cells *in vivo* are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34 (4): 1068–1076. DOI: 10.1002/eji.200324532.
14. Liu X., Nelson A., Wang X. et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (1): 40–50. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0211oc.
15. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (1): 146–155. DOI: 10.1172/JCI21759.
16. Buonfiglio V.L.G., Cano M., Pezzulo A.A. et al. Effect of vitamin D₃ on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled doubleblind trial. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 1 (4): e000211. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000211.
17. Moberg M., Ringbaek T., Bazeghi N.R. et al. Association between vitamin D status and COPD phenotypes. *Lung.* 2014; 4 (192): 493–497. DOI: 10.1007/s00408-014-9582-9.
18. Trevisan C., Vianello A., Veronese N. et al. The association between bone mineral density and airflow limitation in a cohort of fit elderly women. *Lung.* 2016; 6 (194): 897–904. DOI: 10.1007/s00408-016-9948-2.
19. Mulrennan S., Hunter M., Hui J. et al. Vitamin D and respiratory health in the Busselton healthy ageing study. *Eur. Respir. J.* 2016; 60 (48): PA1137. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1137.
20. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 157. DOI: 10.1186/1465-9921-12-157.

21. Persson L.J.P., Aanerud M., Hiemstra P.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e38934. DOI: 10.1371/journal.pone.0038934.
22. Goodall E.C., Granados A.C., Luinstra K. et al. Vitamin D₃ and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 273. DOI: 10.1186/1471-2334-14-273.
23. Zhumbabayeva S.M., Rozenson R.I., Morenko M.A. [The effectiveness of vitamin D in acute respiratory infections in children suffering from allergic rhinitis]. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. 2013; (2 (28)): 76. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-vitamina-d-pri-ostryh-respiratornyh-infektsiyah-u-detey-stradayuschih-allergicheskim-rinitom/viewer> (in Russian).
24. Ginde A.A., Blatchford P., Breese K. et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (3): 496–503. DOI: 10.1111/jgs.14679.
25. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (2): 105–114. DOI: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004.
26. Martineau A.R., James W.Y., Hooper R.L. et al. Vitamin D₃ supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 120–130. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
27. Han J.E., Jones J.L., Tangpricha V. et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 4: 59–65. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
28. Kanhere M., He J., Chassaing B. et al. Bolus weekly vitamin D₃ supplementation impacts gut and airway microbiota in adults with cystic fibrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (2): 564–574. DOI: 10.1210/je.2017-01983.
29. Castro M., King T.S., Kunselman S.J. et al. Effect of vitamin D₃ on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (20): 2083–2091. DOI: 10.1001/jama.2014.5052.
30. Masoero M., Bellocchia M., Ciuffreda A. et al. Laryngeal spasm mimicking asthma and vitamin d deficiency. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (3): 267–269. DOI: 10.4168/aa.2014.6.3.267.
31. Ebadi M., Montano-Loza A.J. Perspective: Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74 (6): 856–859. DOI: 10.1038/s41430-020-0661-0.
32. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988. DOI: 10.3390/nu12040988.
33. Wei H., Jing H., Wei Q. et al. Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: a dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (37): e12282. DOI: 10.1097/MD.00000000000012282.
34. Akiba T., Morikawa T., Odaka M. et al. Vitamin D supplementation and survival of patients with non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (17): 4089–4097. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0483.
35. Pludowski P., Karchmarevich E., Bayer M. [Practical guidelines for the supplementation of vitamin d and the treatment of deficits in central Europe – recommended vitamin d intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; (2): 109–118. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-rekomendatsii-po-postupleniyu-vitamina-d-i-lecheniyu-ego-defitsita-v-tsentralnoy-evrope-rekomenduemo-potreblenie/viewer> (in Russian).

Received: January 17, 2020

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Ибраева Лязат Катаевна — д. м. н., заведующая кафедрой внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды», тел.: (747) 151-63-04; e-mail: libraeva@qmu.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-0258>)

Lyazat K. Ibrayeva, MD, Karaganda Medical University, Head of the Department of Internal Medicine No.3, tel.: (747) 151-63-04; e-mail: libraeva@qmu.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-0258>)

Рыбалкина Дина Хабибуллаевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»; тел.: (747) 387-82-99; e-mail: ystas666@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2041-1259>)

Dina Kh. Rybalkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.3, Karaganda Medical University; tel.: (747) 387-82-99; e-mail: ystas666@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2041-1259>)

Евменова Ольга Анатольевна — резидент II курса по специальности «Пульмонология, в том числе детская» Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»; тел.: (771) 129-62-41; e-mail: Evmenova@kgmu.kz

Olga A. Evmenova, 2nd year Resident, specialty “Pulmonology, including pediatric”, Karaganda Medical University; tel.: (771) 129-62-41; e-mail: Evmenova@kgmu.kz

Турдалы Фариза Манарбеккызы — резидент II курса по специальности «Пульмонология, в том числе детская» Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»; тел.: (7775) 627-86-69; e-mail: lab_epid_karaganda@mail.ru

Fariza M. Turdaly, 2nd year resident in the specialty “Pulmonology, including pediatric” Karaganda Medical University; tel.: (7775) 627-86-69; e-mail: lab_epid_karaganda@mail.ru

Ибрагим Жахангир Тажимуратович — резидент II курса по специальности «Пульмонология, в том числе детская» Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»; тел.: (7775) 627-86-69; e-mail: Ibragim@kgmu.kz

Zhahangir T. Ibragim, 2nd year resident in the specialty “Pulmonology, including pediatric” Karaganda Medical University; tel.: (7775) 627-86-69; e-mail: Ibragim@kgmu.kz

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Трансплантация легких у пациента с эмфиземой на фоне дефицита α_1 -антитрипсина

Н.А.Карчевская^{1,3} ✉, М.С.Кеворкова², Е.А.Тарабрин^{1,4}, Т.Э.Каллагов^{1,4}, И.У.Ибавов¹, Э.И.Первакова¹, А.Л.Черняев^{2,3,5}, М.В.Самсонова^{3,6}, М.Ш.Хубутия^{1,7}, А.Г.Чучалин²

- 1 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Москва, Россия, Большая Сухаревская пл., 3
- 2 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- 3 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- 4 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- 5 «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3
- 6 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- 7 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Резюме

Несмотря на современную медикаментозную терапию, состояние многих пациентов с хроническими заболеваниями легких постепенно ухудшается, нередко это приводит к развитию тяжелой дыхательной недостаточности. При этом важно рассматривать дополнительные возможности помощи таким пациентам, в т. ч. хирургические. **Целью** исследования явилась демонстрация возможных дополнительных медикаментозных и хирургических способов лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне дефицита α_1 -антитрипсина (А₁АТ). **Результаты.** Выполнен анализ многолетнего анамнеза пациента с дефицитом А₁АТ от дебюта заболевания до достижения терминальной стадии дыхательной недостаточности. **Заключение.** Пациенты с ХОБЛ на фоне дефицита А₁АТ нуждаются в комбинированной ингаляционной базисной терапии и заместительной терапии ингибитором α_1 -протеиназы. По достижении терминальной стадии заболевания и при отсутствии противопоказаний необходимо выполнение трансплантации легких.

Ключевые слова: дефицит α_1 -антитрипсина, трансплантация легких, эмфизема легких, заместительная терапия, ингибитор α_1 -протеиназы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

© Карчевская Н.А. и соавт., 2022

Для цитирования: Карчевская Н.А., Кеворкова М.С., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э., Ибавов И.У., Первакова Э.И., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г. Трансплантация легких у пациента с эмфиземой на фоне дефицита α_1 -антитрипсина. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 899–905. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-899-905

Lung transplantation in a patient with α_1 -antitrypsin deficiency emphysema

Natalia A. Karchevskaya^{1,3} ✉, Marina S. Kevorkova², Evgeniy A. Tarabrin^{1,4}, Taimuraz E. Kallagov^{1,4}, Ibragim U. Ibayov¹, Elza I. Pervakova¹, Andrey L. Cherniaev^{2,3,5}, Maria V. Samsonova^{3,6}, Mogeli Sh. Khubutiya^{1,7}, Alexander G. Chuchalin²

- 1 N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia
- 2 Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- 3 Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- 4 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- 5 Federal State Budgetary Institution "A.P.Avtyn Research Institute of Human Morphology": ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia
- 6 A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia
- 7 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Deleghatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Abstract

The condition of patients with chronic lung diseases is gradually deteriorating despite modern drug therapy and often progresses to severe respiratory failure. Thus, it is important to consider other options, including surgical methods, to help such patients. **The aim** of the study is to demonstrate potential additional pharmacological and surgical treatment algorithms for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with α_1 -antitrypsin (A_1AT) deficiency. **Results.** The analysis of long-term medical history (from the onset to the terminal stage of the respiratory failure) of a patient with A_1AT deficiency was performed. **Conclusion.** Patients with COPD associated with A_1AT deficiency require combination inhaled controller therapy and augmentation therapy with α_1 -proteinase inhibitor. Patients with terminal stage of the disease need lung transplantation unless they have any contraindications.

Key words: α_1 -antitrypsin deficiency, lung transplantation, pulmonary emphysema, augmentation therapy, α_1 -proteinase inhibitor.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The authors declare that there was no external funding for the study and publication.

© Karchevskaya N.A. et al., 2022

For citation: Karchevskaya N.A., Kevorkova M.S., Tarabrin E.A., Kallagov T.E., Iभावov I.U., Pervakova E.I., Cherniaev A.L., Samsonova M.V., Khubutiya M.Sh., Chuchalin A.G. Lung transplantation in a patient with α_1 -antitrypsin deficiency emphysema. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 899–905 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-899-905

Тяжелый дефицит α_1 -антитрипсина (A_1AT) является фактором риска раннего развития тяжелой эмфиземы легких и поражения печени. В связи с тем, что клиническая картина эмфиземы в результате дефицита α_1 -антитрипсина имеет много общих черт с таковой при обычной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), данный вид эмфиземы является клинически плохо распознаваемым.

Из-за низкого уровня выявляемости все медикаментозные возможности для лечения данного заболевания, в т. ч. заместительная терапия (ЗТ) ингибитором α_1 -протеиназы, часто не используются. Единственным возможным методом оказания помощи пациенту при прогрессировании заболевания до терминальной дыхательной недостаточности остается трансплантация легких (ТЛ).

Целью исследования явилась демонстрация возможных медикаментозных и хирургических алгоритмов помощи пациентам с ХОБЛ на фоне дефицита A_1AT .

Клиническое наблюдение

Пациент 1964 года рождения обратился в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России) в 2013 г. с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке.

При сборе анамнеза стало известно, что одышка беспокоит с 2005 г. Тогда же по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) впервые выявлены эмфизематозные изменения. Пациент наблюдался с диагнозом ХОБЛ у пульмонолога в поликлинике по месту жительства. Постоянно получал базисную терапию (спирива, беродуал, симбикорт).

В 2013 г. при обследовании отмечен низкий уровень A_1AT (0,2 г/л при норме 0,9–2,0 г/л), при генетическом исследовании в гене *SERPINA1* выявлена мутация по патологической Z-аллели в гомозиготном состоянии. Для дальнейшего лечения пациент обратился в ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. Как известно, при дефиците A_1AT с фенотипом гомозиготы по патологической Z-аллели характерно не только наиболее агрессивное течение заболевания, но и вовлечение в процесс 3 органов-мишеней — поражение легких с развитием панацинарной

эмфиземы и / или (реже) — бронхоэктазов; поражение печени (вариабельность проявлений — от бессимптомного течения до гепатита и цирроза) и, крайне редко, — поражение кожи в виде некротизирующего панникулита [1].

У пациента отмечалась патология только со стороны легких в виде панацинарной эмфиземы с локализацией в базальных отделах, что является типичным для данного заболевания. Печень и кожа оставались интактными в течение всего времени наблюдения за пациентом.

В 2013 г. пациент начал получать ЗТ ингибитором α_1 -протеиназы. Данная терапия продолжалась все последующие годы. На момент старта ЗТ уже наблюдались выраженные обструктивные нарушения — снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\leq 37\%$ ^{долж.}, соотношение показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — 26,5 %, увеличение общей емкости легких (ОЕЛ) до 138 %, функциональной емкости легких — до 189,5 %, остаточного объема легких (ООЛ) — до 226,2 % и снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) — до 38,7 % ^{долж.}

Известно, что пациент курил в течение 20 лет по 2 пачки в сутки и отказался от курения только в 2005 г.

С течением времени, несмотря на проводимое комплексное лечение, дыхательная недостаточность прогрессировала, с 2018 г. пациент получал ситуационную, а с 2019 г. — постоянную оксигенотерапию.

По времени направления потенциальных реципиентов в трансплантационный центр (на фоне дефицита A_1AT у пациентов с ХОБЛ и эмфиземой легких не различаются) [2] представлены следующие рекомендации:

- прогрессирование заболевания, несмотря на максимально возможное лечение, включая медикаментозное, легочную реабилитацию и оксигенотерапию;
- отсутствие показаний к хирургической или эндоскопической редукции объема легких;
- индекс VODE — 5–6;
- постбронходилататорный $ОФВ_1 < 25\%$ ^{долж.};
- гипоксемия в покое (PaO_2) < 60 мм рт. ст. (8 кПа);
- гиперкапния ($PaCO_2$) > 50 мм рт. ст. (6,6 кПа).
Калькулятор VODE index:
- **$ОФВ_1$ после пробы с бронхолитическим препаратом, % ^{долж.}:**
 - ≥ 65 (0 баллов);
 - 50–64 (1 балл);
 - 36–49 (2 балла);
 - ≤ 35 (3 балла).
- **Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста, м:**
 - ≥ 350 (0 баллов);
 - 250–349 (1 балл);

- 150–249 (2 балла);
- ≤ 149 (3 балла).
- **Оценка по модифицированной шкале одышки Медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC) (4 балла – худшая оценка):**
 - 0: Одышка при значительной физической нагрузке (0 баллов);
 - 1: Одышка при ходьбе по небольшой возвышенности (0 баллов);
 - 2: Одышка при ходьбе по ровной поверхности; должен время от времени останавливаться из-за одышки (1 балл);
 - 3: Необходимо остановиться из-за одышки после прохождения 90–100 м или через несколько минут (2 балла);
 - 4: Не могу выйти из дома; одышка при одевании / раздевании (3 балла).
- **Индекс массы тела:**
 - > 21 (0 баллов);
 - ≤ 21 (1 балл);
 - общее количество баллов.
- **Приблизительная 4-летняя выживаемость, %:**
 - 0–2 балла – 80;
 - 3–4 балла – 67;
 - 5–6 баллов – 57;
 - 7–10 баллов – 18.

Уже в 2018 г. пациент обсуждался специалистами трансплантационного центра как кандидат на включение в лист ожидания (ЛО) на трансплантацию легких (ТЛ). Но пациент принял решение пока продолжить консервативную терапию, принимать холинолитические препараты, β_2 -агонисты адrenoцепторов длительного и короткого действия, ингаляционные глюкокортикостероиды и ЗТ ингибитором α_1 -протеиназы. Однако в 2020 г. во время очередной госпитализации по поводу инфекционного обострения после проведенного обследования установлены показания к включению пациента в ЛО на ТЛ.

Критерии включения пациента с ХОБЛ и эмфиземой в ЛО на ТЛ (достаточно наличия 1 критерия) [2]:

- индекс BODE ≥ 7 ;
- $\text{ОФВ}_1 < 15\text{--}20\%$ от ожидаемого;
- ≥ 3 тяжелых обострений (госпитализации) в течение предшествующего года;
- 1 тяжелое обострение с острой гиперкапнической дыхательной недостаточностью;
- умеренная и тяжелая легочная гипертензия.

На момент включения в ЛО на ТЛ пациент постоянно получал оксигенотерапию (4 л в минуту); его беспокоили одышка при небольшой физической нагрузке, периодически – кашель с желтой мокротой. Отмечались обострения основного заболевания на фоне бронхолегочной инфекции не реже 2–3 раз в год.

При обследовании по поводу включения в ЛО на ТЛ состояние легких оценивалось с помощью КТ ОГК, перфузионной сцинтиграфии легких и расширенной функции внешнего дыхания (ФВД), которая включала форсированную спирометрию, бодиплетизмографию, измерение DL_{CO} . Кроме того, оценивался инфекционный статус пациента, выполнялись бактериологические и микологические посевы мокроты, назального содержимого, мочи.

Для исключения сопутствующей патологии, в т. ч. печени, выполнялись дополнительные исследования – КТ придаточных пазух носа, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Выполнены также лабораторные анализы – биохимический, коагулограмма, иммунологическое обследование, определен гормональный статус и др. Кроме того, проводилось обследование инструментальными методами – ультразвуковое исследование, коронарография, остеоденситометрия, гастро- и колоноскопия [2].

Одной из первостепенных задач у пациентов после ТЛ является предотвращение инфекционных заболеваний, при этом в протокол подготовки пациента к ТЛ входит обязательная вакцинация против вакциноуправляемых инфекций. Вакцинация проводилась в 3 этапа, за это время пациент был вакцинирован от пневмококковой инфекции, гриппа, кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы, гепатита А, В, менингококковой инфекции, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной инфекции типа В.

По данным КТ ОГК определялась выраженная панацинарная эмфизема с преимущественной локализацией в нижних отделах легких (рис. 1).

Определить DL_{CO} не удалось в связи с тяжелым состоянием пациента и невозможностью выполнить необходимый дыхательный маневр. По предыдущим исследованиям (2017) DL_{CO} при задержке дыхания составляла 8,22 мл / мин / мм рт. ст. (28,2%_{долж.}).

По данным комплексной ФВД определялись грубые obstructивные нарушения: ОФВ_1 – 18%_{долж.}, соотношение показателей $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ – 20%. Отмечалось увеличение ООЛ и его доли в ОЕЛ (рис. 2).



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: аксиальные срезы на уровне верхних, средних и нижних отделов легких
Figure 1. Computed tomography of the chest: axial sections at the level of the upper, middle and lower parts of the lungs

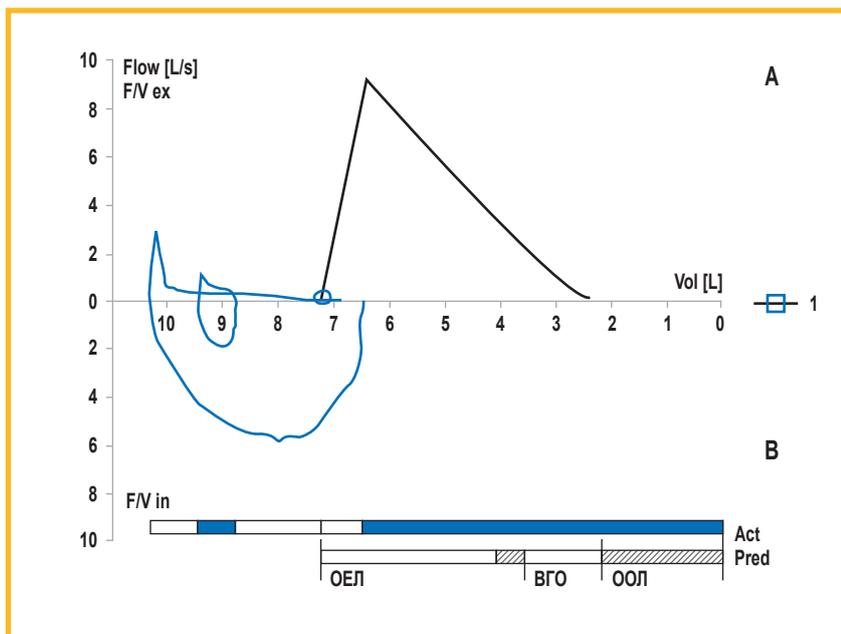


Рис. 2. Графическое изображение функционального исследования легких: А – петля поток-объем; В – соотношение объемных показателей

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких.

Figure 2. Graphical representation of a functional study of the lungs: A, flow-volume loop; B, ratio of volumetric parameters

По результатам проведенного обследования коморбидной патологии, противопоказаний и неблагоприятных факторов риска не выявлено. Пациент был включен в ЛО на ТЛ.

В сентябре 2021 г. выполнена двусторонняя ТЛ. Операция выполнялась в течение 7 ч, в 2 этапа, без применения метода экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). На 1-м этапе произведена пневмонэктомия справа и после переноса донорского трансплантата в плевральную полость проведено последовательное наложение бронхиального, венозного и артериального анастомозов с последующей ретроградной, антероградной реперфузией и реаэрацией (рис. 3). На 2-м этапе в той же последовательности выполнена пневмонэктомия слева с последующим переносом донорского трансплантата в левую половину грудной полости и наложением анастомозов, реперфузией и реаэрацией слева (рис. 4).

Послеоперационный период протекал гладко, пациент по настоящее время получает стандартную тройную иммуносупрессивную терапию. Профилактически получает плановую терапию против оппортунистических инфекций. После ТЛ все пациенты проходят регулярное обследование, включающее мониторинг концентрации иммуносупрессантов в крови, КТ ОГК, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярного лаважа и ФВД.

Обсуждение

Первые симптомы заболевания в виде одышки при физической нагрузке появились у пациента в возрасте 49 лет. Учитывая стаж курения и наличие обструктивных изменений по данным ФВД, у пациента установ-

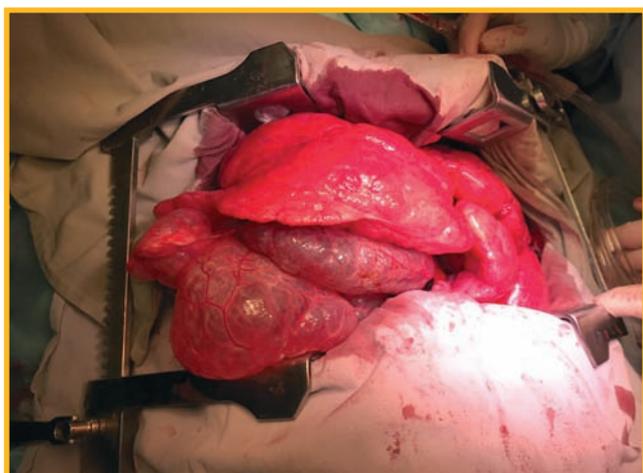


Рис. 3. Легкие пациента с эмфиземой перед пневмонэктомией (интраоперационная фотография)

Figure 3. Lungs of a patient with emphysema before pneumonectomy (intraoperative photo)

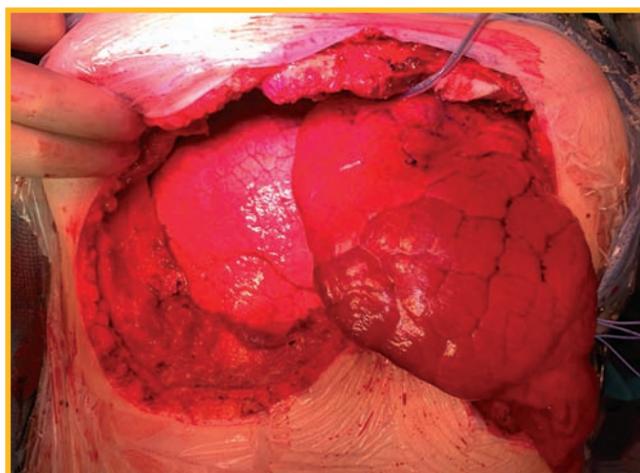


Рис. 4. Справа – трансплантированное донорское легкое после этапа реперфузии и реаэрации; слева – эмфизематозно измененное легкое реципиента перед этапом пневмонэктомии (интраоперационная фотография)

Figure 4. Right: transplanted donor lung after reperfusion and reaeration; left: emphysematous lung of the recipient before pneumonectomy (intraoperative photo)

лен диагноз ХОБЛ и назначена стандартная базисная терапия. К сожалению, в силу поздней диагностики генетически детерминированной причины ХОБЛ начать ЗТ на более раннем этапе заболевания не удалось.

Известно, что внутривенная ЗТ ингибитором α_1 -протеиназы в настоящее время является наиболее прямым и эффективным средством повышения уровня A_1AT в крови и интерстиции легких [3, 4]. Целью ЗТ является замедление прогрессирования эмфиземы. По данным Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*) отмечено, что для ЗТ наиболее подходят пациенты с тяжелым дефицитом A_1AT при $ОФВ_1 - 35-65\%$ долж. [5], при $ОФВ_1 > 65\%$ долж. происходит снижение на ≥ 100 мл в год, что также является показанием к ЗТ.

Нижний предел $ОФВ_1$, ниже которого следует воздержаться от ЗТ, не определен, и хотя по данным исследований не продемонстрировано клинической эффективности по замедлению прогрессирования эмфиземы у пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей (например, $ОФВ_1 < 35\%$ долж.), считается, что любая защита от ухудшения функции легких важна для этих пациентов.

Пациент получал ЗТ ингибитором α_1 -протеиназы с 2013 г. Несмотря на достаточно позднее ее начало (на момент начала терапии $ОФВ_1$ уже составлял 37% долж.), с ее помощью темпы прогрессирования ХОБЛ все-таки замедлились и появилась возможность подготовиться к необходимости ТЛ, в т. ч. психологически.

Выполнение ТЛ при обструктивных заболеваниях легких сопряжено с техническими особенностями. Во-первых, при гиперинфляции нативных легких на этапе вводного наркоза повышается риск внеперикардальной тампонады структур средостения с гемодинамическими нарушениями [6]. Компрессию сердца и сосудов в этом случае позволяет устранить срочное выполнение торакотомии.

Некоторые сложности могут возникнуть при имплантации первого трансплантата, когда больное нативное легкое неспособно поддерживать адекватный газообмен. В такой ситуации нарушенную газообменную функцию позволяет протезировать применение ЭКМО [7]. В приведенном клиническом наблюдении провести операцию удалось без вспомогательных систем поддержания газообмена, несмотря на исходные тяжелые респираторные нарушения у пациента.

По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (*The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT*), медиана выживаемости для пациентов, перенесших ТЛ по поводу ХОБЛ, составляет 7,1 года [8].

По данным шведского исследования с участием пациентов ($n = 342$) с дефицитом A_1AT ($n = 128$) и без такового ($n = 214$), у которых выполнена ТЛ по поводу прогрессирующей ХОБЛ, продемонстрировано, что у пациентов без недостаточности A_1AT продолжительность жизни была короче по сравнению с таковой у больных с дефицитом A_1AT (6 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 5,0–8,8) vs 12 лет (95%-ный ДИ – 9,6–13,5)) [9].

Заключение

Пациенты с ХОБЛ на фоне дефицита A_1AT нуждаются в наиболее раннем выявлении генетической основы данного заболевания и своевременном назначении ЗТ ингибитором A_1AT , при которой в сочетании с комбинированным медикаментозным лечением отмечается существенное замедление прогрессирования заболевания [10–12].

Еще одной возможностью помочь пациенту и значительно улучшить качество жизни при достижении терминального состояния легочной функции является ТЛ.

Литература / References

- Sandhaus R.A., Turino G., Brantly M.L. et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016; 3 (3): 668–682. DOI: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182.
- Weill D., Benden C., Corris P.A. et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the pulmonary transplantation council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (1): 1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
- Stoller J.K., Aboussouan L.S. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax.* 2004; 59 (8): 708–712. DOI: 10.1136/thx.2003.006544.
- Sandhaus R.A. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 6: new and emerging treatments for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2004; 59 (10): 904–909. DOI: 10.1136/thx.2003.006551.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf [Accessed: October 09, 2021].
- Anglès R., Tenorio L., Roman A. et al. Lung transplantation for emphysema. Lung hyperinflation: incidence and outcome. *Transpl. Int.* 2005; 17 (12): 810–814. DOI: 10.1007/s00147-004-0714-7.
- Faccioli E., Terzi S., Pangoni A. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications, techniques and results. *World J. Transplant.* 2021; 11 (7): 290–302. DOI: 10.5500/wjt.v11.i7.290.
- Yusen R.D., Edwards L.B., Dipchand A.I. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; Focus theme: Primary diagnostic indications for transplant. *J. Heart Lung Transplant.* 2016; 35 (10): 1170–1184. DOI: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
- Tanash H.A., Riise G.C., Ekström M.P. et al. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98 (6): 1930–1935. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.030.
- Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al. Augmentation therapy for alpha 1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD.* 2009; 6 (3): 177–184. DOI: 10.1080/15412550902905961.
- Gotzsche P.C., Johansen H.K. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (7): CD007851. DOI: 10.1002/14651858.cd007851.pub2.
- McElvaney N.G., Burdon J., Holmes M. et al. Long-term efficacy and safety of $\alpha 1$ proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe $\alpha 1$ antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1.

Поступила: 20.06.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: June 20, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Карчевская Наталья Анатольевна — врач-пульмонолог, научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 432-47-44; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Natalia A. Karchevskaia, Pulmonologist, Researcher, Department of Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 432-47-44; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Кеворкова Марина Семеновна — ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (964) 704-71-17; e-mail: mskevorkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-1827>)

Marina S. Kevorkova, Assistant, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (964) 704-71-17; e-mail: mskevorkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-1827>)

Тарабрин Евгений Александрович — д. м. н., главный научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 268-23-48; e-mail: t_evga@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Department of Emergency Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Hospital Surgery No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 268-23-48; e-mail: t_evga@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

Каллагов Таймураз Эльбрусевич — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий торакальным хирургическим отделением Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (965) 336-65-42; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN-код: 6358-5525, Author ID: 960789, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

Taimuraz E. Kallagov, Researcher, Department of Emergency Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; Head of the Thoracic Surgery Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (965) 336-65-42; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN: 6358-5525, Author ID: 960789, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

Ибавов Ибрагим Удлубевич — врач-торакальный хирург, научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 572-84-21; e-mail: ibragimf@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-5505>)

Ibragim U. Ibragimov, Thoracic Surgeon, Researcher, Department of Emergency Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 572-84-21; e-mail: ibragimf@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-5505>)

Первакова Эльза Ибрагимовна — к. м. н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии с методами диализа для больных после трансплантации органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт

скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», тел.: (915) 087-71-52; e-mail: PervakovaEI@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2163-5537>)

Elza I. Pervakova, Candidate of Medicine, Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit with Dialysis Methods for Patients after Organ Transplantation, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (915) 087-71-52; e-mail: PervakovaEI@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2163-5537>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Professor; Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Maria V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Хубутия Могели Шалвович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 628-47-57; e-mail: KhubutiyaMS@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>)

Mogeli Sh. Khubutiya, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Science, President, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department, Head of the Department of Transplantation and Artificial Organs, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 628-47-57; e-mail: KhubutiyaMS@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Участие авторов

Карчевская Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Кеворкова М.С. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Тарабрин Е.А. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Каллагов Т.Э. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Ибавов И.У. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Первакова Э.И. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста

Черняев А.Л. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста

Самсонова М.В. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста

Хубутия М.Ш. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

Чучалин А.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors Contribution

Karchevskaya N.A. — concept and design of the study, collection, analysis, and interpretation of the data, writing the text

Kevorkova M.S. — collection, analysis, and interpretation of the data, writing the text

Tarabrin E.A. — collection, analysis, and interpretation of the data, writing the text

Kallagov T.E. — collection, analysis, and interpretation of the data, writing the text

Ibavov I.U. — collection and processing of the material, analysis and interpretation of the data, writing the text

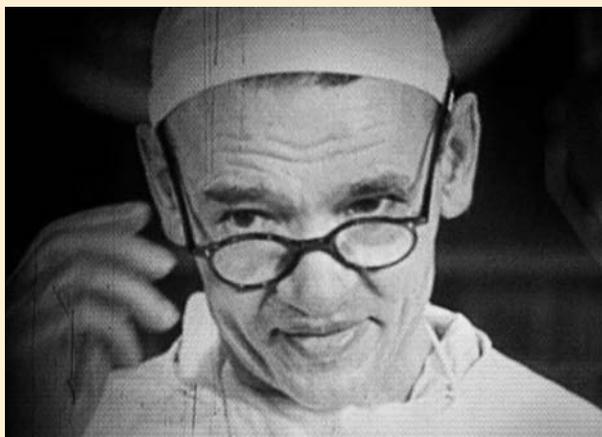
Pervakova E.I. — collection, analysis, and interpretation of the data, text editing

Cherniaev A.L. — analysis and interpretation of the data, text editing

Samsonova M.V. — analysis and interpretation of the data, text editing

Khubutiya M.Sh. — research concept and design, text editing

Chuchalin A.G. — research concept and design, text editing
The authors declare the compliance of their authorship to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to development of the study concept, acquisition, analysis, and interpretation of the data, drafting and revising the text, final approval of the article to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.



Федор Григорьевич Углов (1904–2008) — академик, один из пионеров отечественной торакальной хирургии

История отечественной хирургической пульмонологии тесно связана с именем академика Федора Григорьевича Углова. Проблемами легочной хирургии он начал заниматься в 1940-х гг., будучи доцентом первой хирургической клиники Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей (ГИДУВ), предварительно углубленно изучив более 950 отечественных и зарубежных литературных источников.

В 1947 г. в 4-м номере журнала «Вестник хирургии имени И.И.Грекова» опубликована статья Ф.Г. Углова «Литературно-критический разбор вопроса о методике резекции легких». Основу этой работы составил подробный анализ более 50 зарубежных работ.

Хирургическая техника отработывалась путем многочисленных экспериментов на животных, а точные анатомические знания получены в результате личных топографо-анатомических исследований. Таким образом, 08.04.46 Ф.Г. Угловым выполнена сегментарная пневмэктомия (резекции 2 долей правого легкого) у больной с бронхэктазией. Показанием для резекции явился хронический воспалительный процесс в нижней

доле легкого с абсцессами, который обусловил развитие бронхэктазии и необратимых склеротических изменений в обеих долях, создающих условия для развития ракового процесса. Операция протекала с большими техническими трудностями и продолжалась более 4 ч. Так, впервые в нашей стране была выполнена успешная билобэктомия. 19.06.46 больная представлена на заседании Пироговского общества под председательством А.В.Мельникова. Выступавшие И.И.Джанелидзе, А.Я.Цигельник, П.А.Куприянов искренне поздравили Ф.Г.Углова с успехом. После операции больная прожила 51 год.

Продолжая изучение проблем хирургической пульмонологии, Ф.Г.Углов широко освещает в периодической печати достижения кафедры Первой хирургической клиники Ленинградского ГИДУВ, возглавляемой Н.Н.Петровым. Так, в 1948 г. в журнале «Вестник хирургии» опубликована статья «Пневмонэктомия по поводу бронхэктазии», а в журнале «Хирургия» — статья «Показания к резекции легкого». В 1949 г. в журнале «Вестник хирургии» публикуется статья «Наши первые пневмонэктомии при раке»; затем представлен опыт первых 50 внутригрудных операций.

В 1949 г. Ф.Г.Углов блестяще защищает диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Резекция легких». Официальными оппонентами были профессора И.И.Джанелидзе, В.М.Шамов, В.М.Шелутко.

В 1950 г. была опубликована первая монография Ф.Г. Углова «Резекция легких: показания, методика лечения» (переиздание — «Резекция легких», 1954), основу которой составили личный опыт хирурга, выполнившего более 100 операций на легких, а также анализ 185 историй болезни (70 случаев рака легкого и 115 случаев хронических гнойных заболеваний легких). Большое внимание уделялось клинико-рентгенологическому исследованию, включая данные рентгенографии органов грудной клетки в 3 проекциях, томографии, бронхоскопии и бронхографии, коррекции биохимических и клинических анализов крови, подробно освещалась методика проведения бронхоскопии и бронхографии.

Окончание см. на стр. 926

Двусторонний паралич диафрагмы: клиническое наблюдение

О.М.Урясьев¹, Л.А.Жукова¹, С.И.Глотов¹ ✉, Е.А.Алексеева¹, И.Б.Пономарева¹, Е.В.Алмазова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Клиническая больница имени Н.А.Семашко»: 390005, Россия, Рязань, ул. Семашко, 3

Резюме

Дисфункция диафрагмы является редкой причиной респираторных нарушений с многообразными клиническими проявлениями, что усложняет диагностику и лечение. По данным клинического наблюдения продемонстрирована возможность выявления двустороннего паралича диафрагмы с использованием доступных общеклинических и инструментальных методов диагностики. Среди физикальных данных большую диагностическую значимость имело высокое стояние нижних границ легких с ограничением подвижности и парадоксальное движение диафрагмы при пробе Муллера. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки показано высокое стояние обоих куполов диафрагмы и наличие субсегментарных ателектазов в базальных отделах легких. Отмечена также выраженная гипоксемия — сатурация кислорода в клино- и ортостазе составила 72 и 96 % соответственно. При исследовании функции внешнего дыхания выявлены значительные нарушения по рестриктивному типу и снижение жизненной емкости легких. При ультразвуковом исследовании диафрагмы выявлены гиперэхогенность, отсутствие утолщения на вдохе и дыхательной подвижности куполов диафрагмы. Посредством электромиографии подтверждена грубая аксонопатия диафрагмального нерва справа и слева. Учитывая стабилизацию состояния при создании постоянного положительного давления в дыхательных путях при применении лечебной физкультуры и массажа грудной клетки с последующим исчезновением признаков двустороннего паралича диафрагмы, логично предположить идиопатический вариант дисфункции диафрагмы.

Заключение. Представленный случай демонстрирует сложности диагностики двустороннего паралича диафрагмы. Окончательный диагноз стал возможен с использованием рекомендованных при подозрении на дисфункцию диафрагмы специфических методов исследования. При идиопатическом варианте двустороннего паралича диафрагмы отмечены спонтанная ремиссия и благоприятный прогноз.

Ключевые слова: диафрагма, дисфункция диафрагмы, двусторонний паралич, одышка.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Урясьев О.М. и соавт., 2022

Для цитирования: Урясьев О.М., Жукова Л.А., Глотов С.И., Алексеева Е.А., Пономарева И.Б., Алмазова Е.В. Двусторонний паралич диафрагмы: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 906–914. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-906-914

Bilateral diaphragm paralysis: a clinical case

Oleg M. Uryasev¹, Lidiya A. Zhukova¹, Sergei I. Glotov¹ ✉, Elena A. Alekseyeva¹, Irina B. Ponomareva¹, Elena V. Almazova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vysokovol'naya 9, Ryazan, Russia, 9390026

² Ryazan Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko: ul. Semashko 3, Ryazan, Russia, 390005

Abstract

Diaphragm dysfunction is a rare cause of respiratory distress with a variety of clinical manifestations that complicate diagnosis and treatment. The given clinical case demonstrates the possibility of detecting bilateral diaphragm paralysis using available general clinical and instrumental diagnostic methods. Among the physical data, high standing of the lower borders of the lungs with limited mobility and paradoxical movement of the diaphragm during the Mueller test have a high diagnostic value. Chest X-ray demonstrates the high standing of both domes of the diaphragm and subsegmental atelectasis in the basal parts of the lungs. Severe hypoxemia developed: oxygen saturation in clino- and orthostasis was 72 and 96%, respectively. The tests of pulmonary function showed significant restrictive impairments, a decrease in the vital capacity of the lungs was also determined. Ultrasound examination of the diaphragm revealed hyperechogenicity, lack of inspiratory thickening, and respiratory mobility of the domes of the diaphragm. Electromyography confirmed gross right and left phrenic nerve axonopathy. An idiopathic variant of diaphragm dysfunction can be assumed based on the patient stabilization during CPAP therapy, physiotherapy exercises, chest massage, followed by the disappearance of signs of bilateral diaphragm paralysis. **Conclusion.** The presented case demonstrates the difficulties of diagnosing bilateral diaphragm paralysis. The final diagnosis was made through the use of specific research methods recommended for suspected diaphragm dysfunction. The prognosis of the idiopathic variant of bilateral diaphragm paralysis, as in this case, is favorable. Spontaneous remission was observed.

Key words: diaphragm, diaphragm dysfunction, bilateral paralysis, dyspnea.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Ethical expertise. The patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent in the described clinical case.

Funding. This study was not sponsored.

© Uryasev O.M. et al., 2022

For citation: Uryasev O.M., Zhukova L.A., Glotov S.I., Alekseyeva E.A., Ponomareva I.B., Almazova E.V. Bilateral diaphragm paralysis: a clinical case. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 906–914 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-906-914

Одышка — часто встречающийся симптом многочисленных сердечно-сосудистых, бронхолегочных, нервно-мышечных заболеваний, метаболических расстройств, функциональных нарушений дыхания. Ее причина, как правило, выявляется при клинико-инструментальном обследовании. В ряде случаев требуется углубленный диагностический поиск. Одной из редких причин одышки, которую невозможно объяснить наличием указанных патологических состояний, является дисфункция диафрагмы (ДД).

Диафрагма является основной инспираторной мышцей и выполняет ряд функций — дыхательную; прессорную с выжимающим, присасывающим и массирующим эффектом; опорную (статическую) для соседних органов. Ее сокращение обеспечивает $\frac{2}{3}$ функции внешнего дыхания (ФВД): на 100 % — нижних и на 40–50 % — верхних долей легких [1]. Диафрагма регулирует объем воздуха в грудной клетке, осуществляет контроль венозного кровообращения, нормализует давление в брюшной полости. Ее иннервация обеспечивается диафрагмальными нервами, исходящими из корешков III и V шейных позвонков [1–3].

Достоверные данные о распространенности ДД отсутствуют. Чаще она встречается у мужчин, преобладает одностороннее поражение диафрагмы слева. Клинические проявления колеблются от умеренных — в случае ее слабости — до выраженных — при двустороннем параличе диафрагмы, что связано со значительными диагностическими и терапевтическими затруднениями [4, 5]. Выраженность симптомов, как правило, коррелирует со степенью нарушения способности диафрагмы генерировать давление [1, 6–8].

Этиология ДД многообразна [2, 6–13]. В табл. 1 представлены основные причины данного патологического состояния.

Нередко превалируют общие симптомы — сонливость, раздражительность, быстрая утомляемость. Основные синдромы, сопряженные с ДД, — дыха-

тельный, кардиоваскулярный, торакоабдоминальный и астеновегетативный [6, 8, 12].

По данным клинического наблюдения продемонстрирована возможность выявления двустороннего паралича диафрагмы с использованием доступных общеклинических и инструментальных методов диагностики, что имеет практическое значение в работе как специалистов первичного звена, так и врачей-пульмонологов.

Клиническое наблюдение

Пациент У. 49 лет поступил в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Клиническая больница имени Н.А.Семашко» 11.03.14 с жалобами на одышку, возникающую при умеренных (бытовых) физических нагрузках, наклонах туловища, усиливающуюся в горизонтальном положении (лежа на спине) и исчезающую в вертикальном положении (сидя или стоя), а также на сухой кашель, потливость и общую слабость. При поступлении больной подписал добровольное согласие на обработку персональных данных.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, в 2011 г. — двусторонняя внебольничная пневмония. Более 20 лет периодически лечится у невролога по поводу остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника с корешковым синдромом. Аллергией не страдает. Наличие вредных привычек отрицает. Наследственность не отягощена. Работает инженером-программистом. Контакт с профессиональными вредностями, по словам пациента, отсутствует.

Анамнез заболевания. Заболел остро вечером 11.02.14, когда в покое появились интенсивные боли в области шейного отдела позвоночника, иррадиирующие в правую руку и купированные приемом 100 мг нимесулида. Ночью проснулся от тяжелой одышки, которая уменьшалась в положении сидя или стоя. Зафиксирован подъем артериального давления (АД) до 170 / 110 мм рт. ст.

Утром 12.02.14 в экстренном порядке госпитализирован в отделение неотложной кардиологии с подозрением

Таблица 1
Основные причины диафрагмальной дисфункции
Table 1
The main causes of diaphragm dysfunction

Локализация поражения	Причины
Кора головного мозга	Нарушения мозгового кровообращения
Внутренняя капсула	Нарушения мозгового кровообращения; болезнь Арнольда–Киари
Центральная нервная система	Множественный склероз
Спинальный мозг	Травматический дегенеративный генез (выраженный спондилез)
Двигательный нейрон	Постполиомиелитический синдром; боковой амиотрофический склероз; сирингомиелия; паранеопластическая нейропатия; лучевые поражения; спинальная мышечная атрофия
Плечевое сплетение	Травматический генез; ятрогения; идиопатические поражения
Диафрагма	Травма; компрессия / инфильтрация; синдром Гийена–Барре; инфекции; невропатическая амиотрофия; торакальные хирургические вмешательства; идиопатические формы заболеваний

на острый коронарный синдром (ОКС). Однако данная патология исключена по следующим критериям:

- характер болевого синдрома;
- отсутствие специфических изменений на электрокардиограмме (отмечались умеренно выраженные нарушения метаболических процессов в миокарде);
- при ультразвуковом исследовании (УЗИ) сердца — отсутствие зон гипо- и акинезии, признаков легочной гипертензии, наличие умеренной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ);
- нормальные показатели биомаркеров некроза (содержание тропонина Т — 48 пг / мл при норме ≤ 50 пг / мл, креатинкиназы МВ — 13 ед. / л при норме 0–24 ед. / л).

Для уточнения диагноза произведен ряд инструментальных исследований. Учитывая жалобы на одышку и сухой кашель, для исключения пневмонии 12.02.14 выполнена рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК), по данным которой обнаружено снижение прозрачности легочной ткани в нижней доле справа. Учитывая наличие выраженной одышки 12.02.14 проведено спирографическое исследование ФВД. Отмечено снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до 29,9 %^{долж.}

14.02.14 для исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) выполнено ангиопульмонографическое исследование. Патологии не выявлено.

При повторной РГ ОГК 18.02.14 сделано предположение об объемном образовании в нижней доле правого легкого, исключенное в торакальном отделении. 19.02.14 выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. На КТ выявлены картина пневмонии в S₈ справа, высокое стояние купола диафрагмы. Возможно наличие фиброателектаза в S₈ справа. Высокое стояние купола диафрагмы справа, вероятно, связано с фиброателектазом в зоне пневмонической инфильтрации S₈. Объемный процесс исключен. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике.

Представленные КТ-снимки не позволяют достоверно дифференцировать пневмонию и фиброателектаз (в ходе исследования возможны технические погрешности).

24.02.14 проведена фибробронхоскопия, выявлен двусторонний диффузный эндобронхит 0–1-й степени.

Предварительный диагноз: внебольничная пневмония в нижней доле справа S₈, средней тяжести. Дыхательная недостаточность (ДН) 2-й степени. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 2. Остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника.

Назначено лечение: амоксициллин / клавулановая кислота в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней; муколитический препарат (бромгексин по 8 мг 3 раза в сутки); ингаляции кислорода в течение 8 ч в сутки при потоке 4–5 л / мин; валсартан по 80 мг 1 раз в сутки для коррекции артериальной гипертензии (АГ). Состояние не улучшилось, отчетливо определялось усиление одышки в положении лежа. 11.03.14 пациент повторно госпитализирован в пульмонологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

Объективный статус. При поступлении — состояние средней тяжести. Температура тела 36,2 °С. Телосложение гиперстеническое, повышенного питания. Рост — 167 см, масса тела — 102 кг, индекс массы тела — 36,6 кг / м². Кожные покровы бледные, выражен акроцианоз. Периферические отеки отсутствуют. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без патологии. Грудная клетка увеличена в переднезаднем размере. В акте дыхания активно участвуют вспомогательные дыхательные мышцы, напряжены грудино-ключично-сос-

цевидные мышцы. Отмечаются парадоксальное западение передней брюшной стенки при расширении грудной клетки на вдохе («абдоминальный парадокс») и парадоксальное движение диафрагмы при пробе Мюллера (выполнение дыхательных движений при закрытой голосовой щели). Перкуторно — звук легочный, укорочен в нижнебоковых отделах с обеих сторон, нижние границы легких смещены кверху до III–IV ребер, отмечается увеличение и смещение кверху пространства Траубе. Аускультативно — везикулярное дыхание, ослабленное в нижнебоковых отделах с обеих сторон, справа в подлопаточной области — участок незвучных влажных мелко- и среднепузырчатых хрипов. Частота дыхательных движений (ЧДД) сидя — 20 мин⁻¹, лежа — 26 мин⁻¹. Степень выраженности одышки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 5 баллов. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца ослаблены, ритм сердечных сокращений правильный. Пульс — 80 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД — 140 / 90 мм рт. ст. Язык чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул в норме. Симптом поколачивания по поясничной области с обеих сторон отрицательный.

Лабораторные показатели пациента (общий анализ крови и мочи, печеночные пробы, показатели белкового и липидного обмена, уровень С-реактивного белка, глюкозы, электролитов) при поступлении и при выписке — в пределах нормы.

Данные электрокардиографии: ритм синусовый, 74 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Умеренная степень гипертрофии ЛЖ. Незначительно выраженные метаболические изменения в миокарде. При холтеровском мониторировании на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений от 62 до 98 зафиксированы 3 «пробежки» желудочковой мономорфной тахикардии (по 5 комплексов), 47 эпизодов одиночных желудочковых экстрасистол, 1 эпизод групповой суправентрикулярной экстрасистолии. Ишемические изменения не выявлены.

УЗИ сердца — в пределах возрастной нормы.

С учетом жалоб на одышку, усиливающуюся в положении лежа (ЧДД сидя — 20 мин⁻¹, лежа — 26 мин⁻¹), участия в акте дыхания вспомогательных дыхательных мышц, высокого стояния нижних границ легких с резким ограничением их подвижности, симптома парадоксального западения брюшной стенки во время расширения грудной клетки на вдохе («абдоминальный парадокс»), парадоксального движения диафрагмы при пробе Мюллера сделано предположение о наличии ДД (возможно, ее паралича). Выполнены инструментальные мероприятия, входящие в стандарты диагностики данной патологии.

РГ ОГК в вертикальном и горизонтальном положениях тела представлены на рис. 1, 2. Определяются высокое стояние обоих куполов диафрагмы, уменьшение объема легких, субсегментарные ателектазы в базальных отделах. В горизонтальном положении описываемые изменения выражены в большей степени. Различия трактовки изменений в легких на КТ от 19.02.14 в сравнении с РГ ОГК от 12.03.14 может объясняться разной разрешающей способностью используемых методов или техническими погрешностями. При РГ ОГК от 12.03.14 пневмония не выявлена; вероятно, она разрешилась.

Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии — 94, 86 и 72 % в положении сидя, лежа на боку и на спине соответственно. При спирометрическом исследовании от 12.03.14 в положении сидя значение ЖЕЛ составило 71 %^{долж.} (2,85 л), объема

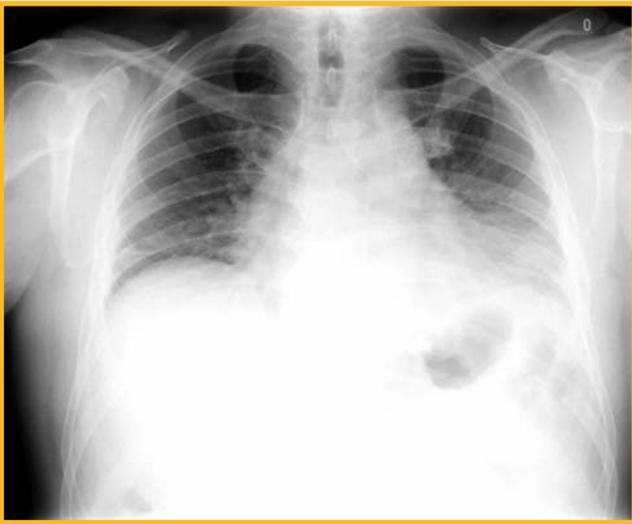


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки от 12.03.14 в вертикальном положении тела

Figure 1. Chest X-ray in an upright position dated 12.03.14

форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) – 67 %_{долж.} (2,25 л), $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ – 77 %. Отмечено нарушение ФВД по смешанному типу с преобладанием умеренных рестриктивных изменений, значительное снижение ЖЕЛ. В положении лежа выявлено снижение ЖЕЛ на 40 %_{исх.} (1,72 л), $ОФВ_1$ – на 40 %_{исх.} (1,35 л), $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ – на 15 %_{исх.}. Снижение ЖЕЛ на 15–30 % при переходе из положения сидя в горизонтальное в зависимости от того, является ли паралич односторонним или двусторонним, предполагает некоторую степень диафрагмальной слабости, при этом требуется дальнейшее обследование. В данном случае разница составила 40 %, что является важным диагностическим маркером двустороннего поражения.

15.03.14 проведен кардиореспираторный мониторинг, во время исследования пациент находился только на правом и левом боку. Индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ) составил 7,9. В положении на правом боку минимальное, среднее и максимальное значения SpO_2 достигали 76,0; 91,9 и 96,0 % соответственно. Зарегистрирован незначительный эпизод дисфазных движений грудной клетки и живота. В этот период отмечена гипоксемия при SpO_2 до 86–89 % (рис. 3). Во время



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки от 12.03.14 в горизонтальном положении тела

Figure 2. Chest X-ray in a horizontal position dated 12.03.14

сна на левом боку зафиксированы эпизоды остановки дыхания средней степени тяжести при ИАГ 25 (рис. 4).

Наличие эпизода дисфазных движений грудной клетки и живота с большой долей вероятности подтверждает паралич диафрагмы, что является важным диагностическим критерием. У пациента отмечалась гиповентиляция во время сна и бодрствования в положении лежа (на правом и левом боку), в т. ч. вне эпизодов апноэ и гипопноэ. Гиповентиляция была незначительной или отсутствовала в положении сидя и стоя, что подтверждено показателями пульсоксиметрии. Эпизод со снижением SpO_2 до 86–89 % не исключает наличия гипопноэ при засыпании днем, т. к. исследование проведено в положении лежа, а датчики, позволяющие дифференцировать состояние сна и бодрствования, не использовались.

По результатам кардиореспираторного мониторинга диагностирован синдром апноэ / гипопноэ I степени тяжести. Выявлен смешанный вариант дыхательных расстройств во время сна: наблюдались элементы центрального и обструктивного апноэ сна. Для уточнения апноэ центрального генеза требовалось проведение полисомнографии, что не представлялось возможным по техническим причинам.

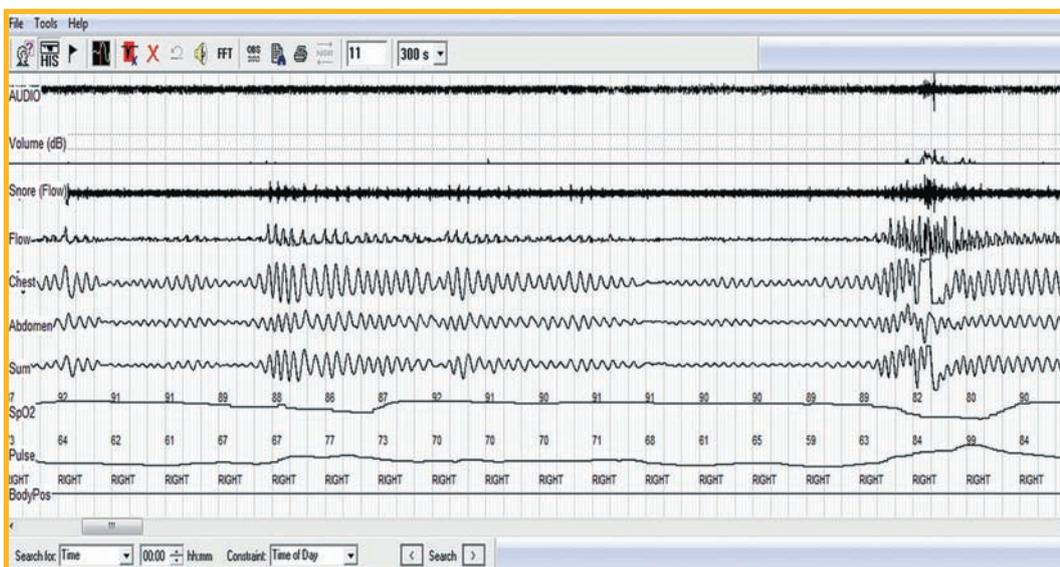


Рис. 3. Кардиореспираторный мониторинг

Figure 3. Cardiorespiratory monitoring

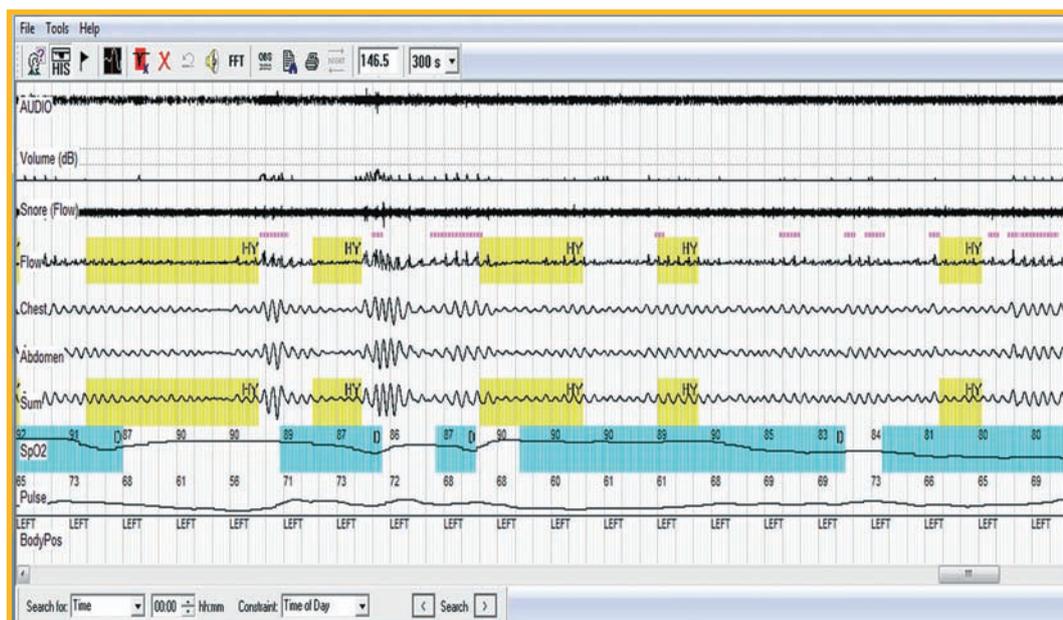


Рис. 4. Кардиореспираторный мониторинг: эпизоды гиппноэ и остановки дыхания

Figure 4. Cardio-respiratory monitoring with episodes of hypnoea and respiratory arrest

Диффузионная способность легких не оценена в связи с отсутствием необходимой аппаратуры.

16.03.14 проведено УЗИ диафрагмы. В В-режиме диафрагма однородная, структура гиперэхогенная, толщина — 5–6 мм, утолщение на вдохе отсутствует. В М-режиме дыхательная подвижность правого и левого куполов диафрагмы отсутствует.

При электромиографии диафрагмы 16.03.14 выявлены признаки грубой аксонопатии диафрагмального нерва справа и слева.

Клинический диагноз: J98.6. Болезни диафрагмы. Паралич диафрагмы (двусторонний). ДН 2-й степени. ГБ II стадии, 2-й степени, риск 2. Редкая политопная экстрасистолия. Короткие эпизоды мономорфной желудочковой тахикардии. Остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника. Ожирение 2-й степени. Синдром апноэ / гипопноэ I степени смешанного генеза.

Основаниями для постановки диагноза явились следующие данные:

- жалобы на одышку в клиностазе, уменьшающуюся или исчезающую в ортостазе;
- физикальные показатели — участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, высокое стояние нижних границ легких с резким ограничением их подвижности, увеличение и смещение вверх пространства Траубе, симптом парадоксального западения брюшной стенки во время расширения грудной клетки на вдохе, парадоксальное движение диафрагмы при пробе Мюллера.

При РГ ОГК, проведенной в вертикальном и горизонтальном положениях тела, выявлено высокое стояние куполов диафрагмы, особо выраженное в положении лежа. При УЗИ диафрагмы в В- и М-режимах показано отсутствие ее утолщения на вдохе и полное отсутствие подвижности куполов. При спирографии подтверждено наличие рестриктивных изменений и снижение ЖЕЛ. В зависимости от положения тела SpO_2 колебалась в пределах 76–89 %. При кардиореспираторном мониторинге установлен эпизод дисфазного движения грудной клетки и живота, ИАГ — 25 (средней степени тяжести). При электромиографии — признаки грубой аксонопатии диафрагмального нерва справа и слева.

После кардиореспираторного мониторинга с учетом пожелания пациента проведена пробная терапия с поддержа-

нием постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) в автоматическом режиме.

F.D. McCool и *G.E. Tzelepis* отмечено, что при двустороннем параличе диафрагмы используется CPAP-терапия (как и при синдроме ожирения / гиповентиляции и синдроме апноэ / гипопноэ сна). У пациентов с ДД часто встречаются расстройства дыхания во время сна. Происходит подавление активности дополнительных мышц вдоха во время быстрой фазы сна, что ведет к гиповентиляции [6]. Указанные механизмы имели место и в настоящем клиническом наблюдении. Создание положительного давления в дыхательных путях восполняет присасывающую и, возможно, прессорную функции диафрагмы.

При проведении пробной CPAP-терапии в автоматическом режиме эпизоды апноэ и гипопноэ были устранены давлением 8 мбар. В связи с положительным эффектом режим CPAP был выбран для продолжения лечения. Представляется рациональным устранение эпизодов апноэ и гипопноэ в период сна с целью уменьшения явлений ДН. Вне эпизодов апноэ при дополнительном давлении в дыхательных путях увеличивается экскурсия грудной клетки при наличии синдрома ожирения / гиповентиляции и паралича диафрагмы. На фоне CPAP-терапии во время сна ИАГ составил — 6, SpO_2 — 92 % в среднем.

Аппаратуры для терапии с 2 уровнями положительного давления (BiPAP) в отделении не имелось. Пациент проходил курс CPAP-терапии только во время ночного сна на протяжении 5–7 ч. Оксигенотерапия назначалась при эпизодах низкой SpO_2 в начале лечения. Проводились дыхательная гимнастика и массаж грудной клетки. Состояние стабилизировалось, оставалась небольшая одышка при нагрузках (степень выраженности по ВАШ — 2 балла).

В амбулаторных условиях рекомендованы снижение массы тела до оптимальных величин ($ИМТ < 29 \text{ кг} / \text{м}^2$); сон на кровати с приподнятым изголовьем; длительная CPAP-терапия в домашних условиях в прежнем режиме; дыхательная гимнастика по 30 мин в день, направленная на повышение тонуса диафрагмы и вспомогательных респираторных мышц (диафрагмальное дыхание); продолжение приема валсартана в дозировке 80 мг 1 раз в сутки для коррекции АГ. У пациента отмечена высокая приверженность назначенному лечению.

При осмотре в динамике через 3 мес. пациент жалоб на одышку не предъявляет, показатели SpO₂ в норме (98 и 96 % – в положении сидя и лежа на боку соответственно). При повторной РГ ОГК от 18.06.14 данных, позволяющих предположить паралич диафрагмы, не получено.

Обсуждение

ДД относится к редким причинам респираторных нарушений. В данном клиническом наблюдении начальное диагностическое предположение об ОКС привело пациента в отделение неотложной кардиологии. Далее предполагались другие синдромосходные заболевания. Пациент обследован у сосудистого и торакального хирургов. Диагностическая сложность была обусловлена многообразием и неопределенностью клинических проявлений.

Клинический диагноз, поставленный в пульмонологическом отделении, обоснован наличием одышки, меняющейся интенсивность в зависимости от положения тела, а также высоким стоянием и полным отсутствием дыхательной подвижности диафрагмы, что подтверждено физикальными и инструментальными методами.

Если при использовании указанных традиционных методов диагностическая задача не решена, может использоваться диагностический алгоритм, представленный в табл. 2 [6, 12, 13].

Больным с односторонним параличом диафрагмы рекомендовано проведение *sniff*-теста [12, 13]. *Sniff*-тест – оценка движения диафрагмы во время короткого резкого вдоха через нос; в норме диафрагма смещается вниз, при ее дисфункции отмечается парадоксальное смещение в краниальном направлении [6]. Наиболее сложным, но высокоинформативным инструментально-диагностическим приемом является определение трансдиафрагмального давления. Проведение теста показано в случаях, когда указанные методы не дали исчерпывающей информации [4]. В ряде ситуаций для верификации диагноза можно использовать игольчатую электронейромиографию, являющуюся стандартной инвазивной процедурой для оценки биоэлектрических потенциалов диафрагмы (исключение идиопатической причины ДД) [1, 3].

Лечение данных пациентов в оптимальном варианте должно быть этиологическим. При идиопатической форме ДД может наступать спонтанная ремиссия (по некоторым данным, до 40 % случаев) [5, 11].

Таблица 2

Сравнение клинических данных, диагностических тестов и подходов к лечению при одно- и двусторонней формах диафрагмального паралича (в модификации D.F. McCool и G.E. Tzelepis [6])

Table 2

Comparison of clinical data, diagnostic tests and treatment approaches for unilateral and bilateral forms of diaphragm palsy (modified by D.F. McCool и G.E. Tzelepis [6])

Критерии	Паралич диафрагмы		
	односторонний	двусторонний	
Предпосылки	Боль в шее или плече; хирургические вмешательства и манипуляции на шейном отделе позвоночника; нервно-мышечные заболевания	Боль в шее или плече; хирургические вмешательства и манипуляции на шейном отделе позвоночника; нервно-мышечные заболевания	
Симптоматика	Асимптомное течение; ограничение способности выполнять нагрузку; случайная рентгенологическая находка	Одышка в покое; одышка при погружении в воду; ДН	
Физикальное исследование	Отсутствие парадоксальных абдоминальных движений	Парадоксальные абдоминальные движения	
Диагностические тесты:			
• ЖЕЛ, % _{долж.}	≥ 70	≤ 50	
• уменьшение ЖЕЛ в положении лежа, % _{иск.}	≥ 15	≥ 30	
• максимальное давление на вдохе, % _{долж.}	≤ 60	≤ 40	
• рентгеноскопия	<i>Sniff</i> -тест	Не используется	
• трансдиафрагмальное давление, см вод. ст.:	при максимальном инспираторном усилии и сомкнутых голо- совых связках	≥ 70	≤ 40
	при чрескутанной стимуляции диафрагмального нерва	≤ 10	≤ 20
Осложнения	Периодическая гиповентиляция во время сна	Частая гиповентиляция во время сна; ателектазы; пневмония; острая ДН	
Лечение:			
• НВЛ	Обычно не применяется	Обычно показана	
• диафрагмальный пейсмейкер	Нетерапевтическая опция	Применяется у пациентов с серьезными повреждениями спинного мозга	

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

При персистирующей или прогрессирующей ДД пациенту может потребоваться вентиляционная поддержка, непрерывная или только во время сна. Одностороннее поражение диафрагмы чаще протекает бессимптомно, в лечении нет необходимости. При тяжелых дыхательных нарушениях нужна вентиляционная поддержка путем неинвазивной (НВЛ) или инвазивной (ИВЛ) вентиляции легких. НВЛ обеспечивает вентиляционную поддержку без интубации трахеи, ее модификации включают в себя СРАР и вентиляцию, управляемую по объему или давлению. Широко используется термин «неинвазивная вентиляция с положительным давлением» (НВПД). Также выделяется такой тип НВЛ, как ViPAP, при котором положительное давление поддерживается на протяжении всего дыхательного цикла [6, 14]. В методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по применению НВЛ приведены основные преимущества данного метода перед ИВЛ:

- отсутствие осложнений от интубации трахеи и длительного присутствия интубационной трубки;
- снижение частоты нозокомиальной инфекции;
- уменьшение потребности в медикаментозной седации;
- экономическая эффективность, простота процедуры [15].

На основании работы *A.A.El.Solh et al.* [16] предлагается использовать НВЛ при острой ДН (синдром гиповентиляции / ожирения) (уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендаций – В) [15].

Фактически НВПД считается инструментом выбора в основном у пациентов с двусторонним диафрагмальным параличом. СРАР-терапия абсолютно показана при наличии синдрома обструктивного апноэ сна при ИАГ ≥ 30 , возможна при наличии синдрома ожирения / гиповентиляции. Переносимость данного лечения хорошая, НВПД обеспечивает клиническое улучшение в долгосрочной перспективе [6, 14, 15, 17].

Применяется консервативная терапия ДД с использованием немедикаментозных методов – лечебной физкультуры, массажа грудной клетки, оксигенотерапии с помощью носового катетера с потоком 1–6 л / мин. Оксигенотерапия показана во всех случаях артериальной гипоксемии при контроле показателей пульсоксиметрии, содержания газов в крови, капнографии.

Существуют хирургические подходы к лечению, один из которых – укрепление паретического купола диафрагмы путем сшивания мембранозной сухожильной центральной части с мышечным отделом диафрагмы. Решение относительно данного вмешательства принимается после длительного периода наблюдения, особенно у больных с односторонней дисфункцией после хирургических операций в области шеи и средостения, т. к. в этих случаях возможно спонтанное улучшение. К относительным противопоказаниям относятся патологическое ожирение и прогрессирующие нейромышечные заболевания. При двустороннем параличе пликация диафрагмы малоэффективна.

При развитии тяжелой ДН показана продолжительная искусственная вентиляция легких [3, 4, 14, 15, 17].

Также может использоваться электростимуляция диафрагмальных нервов, которая проводится при условии, что данные нервы не повреждены. Эта процедура эффективна у больных с высокой спинномозговой травмой. Применяется и аллопластика диафрагмы по *Б.В.Петровскому* с использованием современных сетчатых синтетических протезов из пролена, гортекса или викрила. Внедряются в практику эндоскопические (торакоскопические) операции, такие как торакоскопическая френопликация [18].

Заключение

ДД является редкой причиной респираторных нарушений, спектр которых многообразен – от бессимптомных или субклинических проявлений до тяжелой ДН. В приведенном клиническом наблюдении диагностика ДД была отсрочена на 1 мес. от начала заболевания. Проводилась дифференциальная диагностика с синдромосходными заболеваниями в нескольких клинических отделениях. При этом применялись малоинформативные диагностические исследования, нередко приводившие к противоречивым заключениям (ОКС, ТЭЛА, объемное образование легкого) и, как следствие, неэффективной терапии. Окончательный диагноз поставлен в пульмонологическом отделении с использованием рекомендованных при подозрении на ДД физикальных и инструментальных методов.

В целом при данной патологии прогноз благоприятный. При идиопатическом варианте ДД чаще отмечается спонтанная ремиссия. В приведенном случае наблюдался подобный сценарий течения заболевания. При тяжелых дыхательных нарушениях требуется вентиляционная поддержка путем ИВЛ или НВЛ под положительным давлением, предпочтительно в режиме ViPAP. СРАР-терапия малоэффективна и может применяться при наличии сопутствующих обструктивных нарушений дыхательных путей. При отсутствии эффекта от консервативной терапии и нарастающей некорректируемой ДН решается вопрос о выборе метода хирургической коррекции.

Литература

1. Мишук Н.Е. Нарушения функции диафрагмы. *Лику України*. 2016; (7–8): 48–56. Доступно на: <http://lu-journal.com.ua/article/view/205584/205388>
2. Бабаян Г.Б., Зорин Р.А., Пшеничников А.С., Сучков И. Предикторы неврологического дефицита при гемодинамически значимых стенозах сонных и позвоночных артерий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (4): 533–540. DOI: 10.23888/HMJ201974533-540.
3. Лапина Т.В., Вишневский А.А. Повреждение диафрагмального нерва и повреждение диафрагмы в практике торакального хирурга. *Анналы хирургии*. 2007; (5): 11–16. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9918926>
4. Горбунков С.Д., Варламов В.В., Гичкин А.Ю. и др. Ультразвуковая оценка состояния диафрагмы у больных, прошедших отбор для хирургической редукции объема легких. *Вестник хирургии имени И.И.Грекова*. 2015; 174 (5): 13–17. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-5-13-17.

5. Carron M., Freo U., BaHammam A.S. et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (6): 896–914. DOI: 10.1093/bja/aet070.
6. McCool D.F., Tzelepis G.E. Reproduced with permission. Dysfunction of the diaphragm. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (10): 932–942. DOI: 10.1056/NEJMc1204076.
7. Ракица Д.Р., Куспаналиева Д.С. Особенности вентилиационных расстройств у больных с заболеваниями внутренних органов. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова.* 2011; 19 (4): 82–86. DOI: 10.17816/pavlovj2011482-86.
8. Rochester D.F. Energy expenditure of the diaphragm or “he thinks the diaphragm is the heart”. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (12): 2145–2146. DOI: 10.1164/ajrccm.164.12.2109050.
9. Мендресова А.Т., Лукашкин М.А., Голухова Е.З. и др. Послеоперационные легочные осложнения у кардиохирургических пациентов. *Креативная кардиология.* 2010; 4 (1): 5–16. Доступно на: <https://cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php>
10. Fayssol A., Behin A., Ognia A. et al. Diaphragm: pathophysiology and ultrasound imaging in neuromuscular disorders. *J. Neuromuscul Dis.* 2018; 5 (1): 1–10. DOI: 10.3233/JND-170276.
11. Fernández-Vázquez E., Sáez-Roca G., Valdivia-Salas M.M. [Idiopathic bilateral diaphragm paralysis: Bi-PAP treatment]. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38 (5): 252. DOI: 10.1016/s0300-2896(02)75207-1 (in Spanish).
12. Laghi F., Tobin M.J. Disorders of the respiratory muscles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (1): 10–48. DOI: 10.1164/rccm.2206020.
13. Spiesshoefer J., Henke C., Kabitz H.J. et al. Inspiratory muscle dysfunction relates to clinical disease severity in patients with type I myotonic dystrophy. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA3930. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3930.
14. Бузунов Р.В. Неинвазивная респираторная поддержка при расстройствах дыхания во сне. М.; 2018. Доступно на: <https://buzunov.ru/monografiya-r-v-buzunova-neinvazivnaya-respiratornaya-podderzhka-pri-rasstroystvah-dyihaniya-vo-sne/>
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Применение неинвазивной вентиляции легких: методические рекомендации. М.; 2020. Доступно на: <https://euat.ru/upload/event/1587473724.pdf>
16. Solh A.A.El., Aquilina A., Pineda L. et al. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 588–595. DOI: 10.1183/09031936.06.00150705.
17. Windish W., Walterspacher S., Siemon K. et al. Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. *Pneumologie.* 2010; 64 (10): 640–652. DOI: 10.1055/s-0030-1255558.
18. Паршин В.Д., Паршин В.В., Мирзоян О.С. и др. Операции на диафрагме в плановой торакальной хирургии. *Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова.* 2013; (8): 7–14. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/8/030023-1207201382?ysclid=17a6qa5nqm237244673>
19. Parshin V.D., Parshin V.V., Mirzoyan O.S. et al. [Operations on the diaphragm in elective thoracic surgery]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2013; (8): 7–14. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/8/030023-1207201382?ysclid=17a6qa5nqm237244673> (in Russian).
20. Lapina T.V., Vishnevskiy A.A. [Lesion of diaphragmatic nerve and diaphragmatic palsy in thoracic surgery]. *Annaly khirurgii.* 2007; (5): 11–16. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9918926> (in Russian).
21. Gorbunkov S.D., Varlamov V.V., Gichkin A.Yu. et al. [Ultrasonic assessment of diaphragm condition of the patients, who passed the selection for lung volume reduction surgery]. *Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova.* 2015; 174 (5): 13–17. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-5-13-17 (in Russian).
22. Carron M., Freo U., BaHammam A.S. et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (6): 896–914. DOI: 10.1093/bja/aet070.
23. McCool D.F., Tzelepis G.E. Reproduced with permission. Dysfunction of the diaphragm. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (10): 932–942. DOI: 10.1056/NEJMc1204076.
24. Rakita D.R., Kuspanaliev D.S. [Peculiarities of ventilation disorders in the patients with inner organs pathology]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P.Pavlova.* 2011; 19 (4): 82–86. DOI: 10.17816/pavlovj2011482-86 (in Russian).
25. Rochester D.F. Energy expenditure of the diaphragm or “he thinks the diaphragm is the heart”. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (12): 2145–2146. DOI: 10.1164/ajrccm.164.12.2109050.
26. Mendresova A.T., Lukashkin M.A., Golukhova Ye.Z. et al. [Post-operative pulmonary complications in cardiac surgery patients]. *Kreativnaya kardiologiya.* 2010; 4 (1): 5–16. Available at: <https://cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php> (in Russian).
27. Fayssol A., Behin A., Ognia A. et al. Diaphragm: pathophysiology and ultrasound imaging in neuromuscular disorders. *J. Neuromuscul Dis.* 2018; 5 (1): 1–10. DOI: 10.3233/JND-170276.
28. Fernández-Vázquez E., Sáez-Roca G., Valdivia-Salas M.M. [Idiopathic bilateral diaphragm paralysis: Bi-PAP treatment]. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38 (5): 252. DOI: 10.1016/s0300-2896(02)75207-1 (in Spanish).
29. Laghi F., Tobin M.J. Disorders of the respiratory muscles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (1): 10–48. DOI: 10.1164/rccm.2206020.
30. Spiesshoefer J., Henke C., Kabitz H.J. et al. Inspiratory muscle dysfunction relates to clinical disease severity in patients with type I myotonic dystrophy. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA3930. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3930.
31. Buzunov R.V. [Non-invasive respiratory support for sleep-disordered breathing: monograph]. Moscow; 2018. Available at: <https://buzunov.ru/monografiya-r-v-buzunova-neinvazivnaya-respiratornaya-podderzhka-pri-rasstroystvah-dyihaniya-vo-sne/> (in Russian).
32. Ministry of Health of Russian Federation [The use of non-invasive ventilation of the lungs: guidelines]. Moscow; 2020. Available at: <https://euat.ru/upload/event/1587473724.pdf> (in Russian).
33. Solh A.A.El., Aquilina A., Pineda L. et al. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 588–595. DOI: 10.1183/09031936.06.00150705.
34. Windish W., Walterspacher S., Siemon K. et al. Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. *Pneumologie.* 2010; 64 (10): 640–652. DOI: 10.1055/s-0030-1255558.
35. Parshin V.D., Parshin V.V., Mirzoyan O.S. et al. [Operations on the diaphragm in elective thoracic surgery]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2013; (8): 7–14. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/8/030023-1207201382?ysclid=17a6qa5nqm237244673> (in Russian).

Поступила: 21.05.21
Принята к печати: 04.10.22

References

1. Mishchuk N.E. [Violations of the function of the diaphragm]. *Liky Ukrainy.* 2016; (7–8): 48–56. Available at: <http://lu-journal.com.ua/article/view/205584/205388> (in Russian).
2. Babayan G.B., Zorin R.A., Pshennikov A.S., Suchkov I. [Predictors of neurological deficits in patients with hemodynamically significant stenosis of carotid and vertebral arteries]. *Nauka molodykh (Eruditio)*

Received: May 21, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Уряшев Олег Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет

имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Oleg M. Uryasev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Жукова Лидия Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: lidiyazhukova1949@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4539-7932>)

Lidiya A. Zhukova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: lidiyazhukova1949@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4539-7932>)

Глотов Сергей Иванович — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglot@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>)

Sergei I. Glotov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglot@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>)

Алексеева Елена Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: ms.elena.alex@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2683-1446>)

Elena A. Alekseyeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: ms.elena.alex@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2683-1446>)

Пономарева Ирина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>)

Irina B. Ponomareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>)

Алмазова Елена Викторовна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Клиническая больница имени Н.А.Семашко»; тел.: (4912) 50-64-85; e-mail: evalmazova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-7222>)

Elena V. Almazova, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonary Department, Ryazan Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko; tel.: (4912) 50-64-85; e-mail: evalmazova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-7222>)

Участие авторов

Урясьев О.М. — обзор литературы, редактирование

Жукова Л.А. — обработка, анализ материала, обзор литературы, написание текста, редактирование

Глотов С.И. — сбор данных, написание текста, обзор литературы, редактирование

Алексеева Е.А. — курация пациента, сбор и обработка данных, написание текста

Пономарева И.Б. — сбор и обработка материала, обзор литературы

Алмазова Е.В. — курация пациента, сбор и анализ материала, написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Uryasev O.M. — literature review, editing

Zhukova L.A. — processing and analysis of the material, literature review, text writing, editing

Glotov S.I. — data collection, text writing, literature review, editing

Alekseyeva E.A. — patient supervision, data collection and processing, text writing

Ponomareva I.B. — collection and processing of the material, literature review

Almazova E.V. — supervision of the patient, collection and analysis of material, writing the text

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Двусторонняя этапная анатомическая резекция легких при бронхоэктазах и инфицированном поликистозе, осложненном кровотечением: жизнеспособность при сохранении 3 гипертрофированных сегментов

А.С.Бенян^{1,2}, М.А.Медведчиков-Ардия^{2,3} ✉, Н.Ю.Абашкин³

¹ Министерство здравоохранения Самарской области: 443020, Россия, Самара, ул. Ленинская, 73

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области: 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, 159

Резюме

Двусторонние резекции легких выполняются при различной патологии — эмфиземе легких, паразитарных заболеваниях, метастатическом поражении, а также при бронхоэктатической болезни. В клинической практике чаще проводятся последовательные или этапные вмешательства. Хирургическое лечение бронхоэктазов (БЭ) в настоящее время проводится только при осложнениях локализованных форм и, как правило, заключается в резекции пораженной части легкого. Число таких пациентов невелико — около 5 %. Учитывая хроническое течение бронхоэктатической болезни и определенные успехи консервативного лечения, показания к резекционным операциям могут возникать в разные периоды жизни пациента. Иногда интервал между операциями может достигать нескольких десятилетий. **Целью** работы явилась демонстрация редкого клинического случая этапной резекции легких по поводу бронхоэктатической болезни у пациентки, у которой с интервалом в 52 года в общей сложности были удалены 4 доли легких. **Результаты.** Описаны анамнез развития заболевания, показания к проведению этапных оперативных вмешательств и основные показатели состояния организма после перенесенных операций. **Заключение.** Проиллюстрированы место и роль хирургических методов в лечении пациентов с БЭ, а также компенсаторные возможности легочной ткани в случае проведения этапных резекционных вмешательств.

Ключевые слова: бронхоэктазы, этапные операции, резекция легкого.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования проведенного исследования и публикации.

Этическая экспертиза. От пациентки С. получено письменное информированное добровольное согласие (от 16.12.21) на публикацию описания клинического наблюдения, результатов обследования и лечения.

© Бенян А.С. и соавт., 2022

Для цитирования: Бенян А.С., Медведчиков-Ардия М.А., Абашкин Н.Ю. Двусторонняя этапная анатомическая резекция легких при бронхоэктазах и инфицированном поликистозе, осложненном кровотечением: жизнеспособность при сохранении 3 гипертрофированных сегментов. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 915–920. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-915-920

Bilateral staged anatomic lung resection for bronchiectasis and infected polycystic disease complicated by bleeding: viability with 3 hypertrophied segments maintained

Armen S. Benian^{1,2}, Mikhail A. Medvedchikov-Ardia^{2,3} ✉, Nikolai Yu. Abashkin³

¹ Ministry of Health of the Samara Region: ul. Leninskaya 73, 443020, Samara, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

³ Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of the Samara Region: ul. Tashkentskaya 159, Samara, 443095, Russia

Abstract

Bilateral lung resections are performed for various pathologies: pulmonary emphysema, parasitic diseases, metastatic lesions, and bronchiectasis. In clinical practice, sequential or staged interventions are more common. Surgical treatment of bronchiectasis is currently carried out only in cases with complications of localized forms and, as a rule, consists of resection of the affected part of the lung. The percentage of such patients is not large and amounts to about 5%. Taking into account the chronic course of bronchiectasis and certain successes of the conservative treatment, indications for resection operations may arise at different periods of the patient’s life. Sometimes, up to several decades can pass between the surgeries. **Aim.** To demonstrate a rare clinical case of staged lung resection for bronchiectasis in a patient who had 4 lung lobes removed with an interval of 52 years. **Results.** History of the disease was described. Indications for staged surgical interventions were identified. The main characteristics of the health status after the surgeries were described. **Conclusion.** The presented case illustrates the place and role of surgical methods in the treatment of bronchiectasis, as well as the compensatory capabilities of the lung tissue in the case of staged resection interventions.

Key words: bronchiectasis, staged surgery, lung resection.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding. The authors declare no funding for the research and publication.

Ethical expertise. Written informed voluntary consent was obtained from patient S. (dated 16.12.21) for the publication of a description of the clinical case, the results of her examination and treatment.

© Benian A.S. et al., 2022

For citation: Benian A.S., Medvedchikov-Ardiia M.A., Abashkin N.Yu. Bilateral staged anatomic lung resection for bronchiectasis and infected polycystic disease complicated by bleeding: viability with 3 hypertrophied segments maintained. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 915–920 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-915-920

Двусторонние резекции легких выполняются при эмфиземе легких, бронхоэктатической болезни, паразитарных заболеваниях, метастатическом поражении [1–3]. В клинической практике чаще проводятся последовательные вмешательства — сначала с одной стороны, а с истечением определенного времени — с контралатеральной [4]. Синхронное развитие и совершенствование анестезиологической и хирургической наук, техники и технологий позволяет в настоящее время проводить одномоментные операции на обеих плевральных полостях, достигая излечения пациентов, минимизировать риски повторных вмешательств [5, 6]. В то же время прогрессивный характер течения некоторых состояний, в частности бронхоэктазов (БЭ), обуславливает вероятность появления необходимости в дополнительных хирургических операциях в отдаленном периоде.

Хирургическое лечение БЭ в настоящее время проводится только при осложненных локализованных формах и, как правило, заключается в резекции пораженной части легкого [7, 8]. Объем удаляемой части легкого зависит от степени необратимости изменений легочной паренхимы и характера операции — плановая или экстренная. Так или иначе, одним из главных вопросов при планировании операции является объем резидуальной легочной ткани после резекционного этапа и его достаточность для осуществления дыхательной функции [9].

Считается, что количество сегментов обоих легких, подлежащих удалению при одномоментной резекции, не должно превышать количество оставляемых сегментов [10, 11]. Что же касается операций с большим временным интервалом между каждым из первичных и последующих вмешательств, позволяющих оставшейся легочной паренхиме компенсаторно увеличиваться, то итоговый объем удаленной легочной ткани может достигать $\frac{3}{4}$ всего первоначального его объема [12]. В литературе описаны случаи длительного наблюдения за пациентами, перенесшими этапные резекции легких по поводу БЭ. Сохранение 5 сегментов легких позволяет обеспечивать жизнеспособность пациентов [13].

Целью работы явилась демонстрация истории болезни и хирургического лечения пациентки с БЭ, у которой с интервалом в 52 года в общей сложности были удалены 4 доли легких.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. 58 лет (1954 года рождения), медицинская карта стационарного больного № 48079121, 26.12.12 госпитализирована в отделение торакальной хирургии Го-

сударственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области с клинической картиной рецидивирующего легочного кровотечения.

На момент поступления при осмотре: пациентка астенического телосложения, рост — 160 см, масса тела — 52 кг, состояние средней тяжести, одышки нет, интенсивность кровохарканья — 10–15 мл / ч в виде сгустков крови. Артериальное давление — 110 / 75 мм рт. ст., пульс — 84 в минуту, сатурация артериальной крови кислородом — 97 %.

В условиях приемного отделения выполнены обзорная рентгенография легких и фибробронхоскопия. Рентгенологическая картина соответствовала инфицированному поликистозу левого легкого, отмечено уменьшение размеров легочных полей с обеих сторон, в корнях обоих легких — тени танталовых швов после перенесенных хирургических вмешательств. При фибробронхоскопии в просвете трахеобронхиального дерева выявлен слизисто-гнойный секрет с примесью алой крови, поступающей из бронхов язычковых сегментов слева.

При изучении анамнеза выяснены основные подробности заболевания. Впервые легочная патология диагностирована в раннем детском возрасте. Установлен диагноз бронхоэктатическая болезнь с поражением обоих легких. В 1958 г. (в 4-летнем возрасте) выполнена торакотомия слева, нижняя лобэктомия; в 1960 г. — оперативное вмешательство на контралатеральной стороне — торакотомия справа, нижняя билобэктомия. Таким образом, у пациентки дыхательная функция обеспечивалась 8 оставшимися сегментами — 3 сегментами верхней доли правого легкого и 5 сегментами верхней доли левого легкого. Тем не менее столь значительный объем резекции существенно не повлиял на жизнедеятельность пациентки. Она окончила среднюю общеобразовательную школу, училась в медицинском институте по специальности «Фармация», в течение 26 лет работала провизором, инвалидность не присваивалась. Периодически проходила лечение в отделениях терапии и пульмонологии, при этом у торакального хирурга систематически не наблюдалась. Эпизод легочного кровотечения возник накануне текущей госпитализации в виде сгустков крови в мокроте, с тенденцией к усилению интенсивности, что и послужило основанием для обращения за медицинской помощью и госпитализации.

На основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных больной поставлен диагноз БЭ обоих легких с тотальным поражением верхней доли левого легкого. Легочное кровотечение степени 2А (по классификации Е.Г.Григорьева). Состояние после нижней лобэктомии слева (1958), нижней билобэктомии справа (1960).

Пациентка была госпитализирована, назначены консервативное лечение, гемостатическая терапия, управляемая гипотензия. По данным компьютерной томографии (КТ) — слева по всем легочным полям визуализируются множественные БЭ с утолщенными стенками, кистозное перерож-

дение легочной ткани с признаками воспаления, наличием горизонтальных уровней жидкости в некоторых, легочная паренхима — с множественными участками фиброза; справа — викарная эмфизема с медиастинализацией легочной паренхимы, единичные БЭ; состояние после нижней лобэктомии слева, нижней билобэктомии справа.

Консервативное лечение оказалось неэффективным, в течение последующих 2 ч кровохарканье усилилось. Установлены показания к рентгеноэндоваскулярной эмболизации бронхиальных артерий. В условиях рентген-операционной 26.12.12 выполнена трансформальная аортоартериография с селективным зондированием и контрастированием бронхиальных и межреберных артерий с 2 сторон. Во время диагностического этапа вмешательства выявлена дезорганизованная сосудистая сеть с признаками экстравазации и обрыва сосудов малого диаметра в бассейне бронхиальных и межреберных артерий слева. Произведена суперселективная окклюзия указанных бронхиальных и межреберных артерий микроэмболами с достижением рентгенологического эффекта деваскуляризации.

После рентгеноэндоваскулярной эмболизации бронхиальных артерий интенсивность кровохарканья существенно уменьшилась, однако прожилки крови в мокроте сохранялись. Учитывая совокупность выявленных патологических изменений в легких, необратимый характер поражения верхней доли левого легкого, высокий риск рецидива легочного кровотечения, принято решение о проведении срочного хирургического вмешательства — реторакотомии слева, верхней лобэктомии в виде заключительной пневмонэктомии. Риски усугубления дыхательной недостаточности были расценены как незначительные ввиду того, что патологоанатомические изменения в левом легком уже практически полностью «выключили» легкое из газообмена. Операция запланирована на 28.12.12. При оценке операбельности выполнены эхокардиография (фракция изгнания — 60 %, расчетное систолическое давление в легочной артерии — 29 мм рт. ст.) и спирометрия (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 17,3 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 29,3 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 14,2 %) (рис. 1).

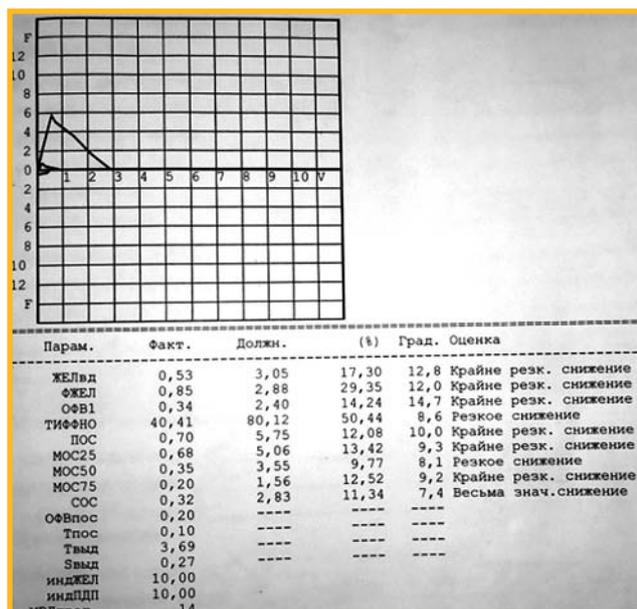


Рис. 1. Показатели спирометрии до операции

Figure 1. Spirometry before the surgery

Методом периоперационного обезболивания определена мультимодальная анестезия, включающая тотальную внутривенную анестезию, одноклеточную искусственную вентиляцию и перидуральную анестезию.

Ход операции. После этапа хирургического доступа и пневмолиза выявлены следующие патологические изменения:

- левая плевральная полость значительно уменьшена в объеме;
- средостение резко смещено влево;
- оставшаяся верхняя доля левого легкого представлена плотной фиброзированной тканью с множественными участками размягчения и флюктуации при пальпации, что соответствовало вторичной кистозной гипоплазии.

Обращала на себя внимание ярко выраженная сеть расширенных бронхиальных сосудов с варикозными изменениями стенки, в диаметре достигающих 12–13 мм. Согласно предварительному плану операции, подтвержденному интраоперационно, проведена поэтапная обработка элементов корня легкого и бронхиальных артерий. Выполнено удаление сохраненных сегментов левого легкого. Длительность оперативного вмешательства составила 1 ч 45 мин. Интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Нарушений функций газообмена и гемодинамики также не отмечено.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Отмечена ранняя активизация пациентки. Болевой послеоперационный синдром по визуальной аналоговой шкале пациентка оценивала на 4–5 баллов, боли купировались введением местных анестезирующих препаратов посредством высокого перидурального блока и нестероидными анальгетическими препаратами. Субъективно также отмечалось улучшение дыхательной функции и достаточность оксигенации при дыхании комнатным воздухом. Кровохарканье не рецидивировало. Заживление послеоперационной раны произошло первичным натяжением. Левая плевральная полость заполнилась экссудатом, дальнейшего смещения средостения не произошло.

Пациентка выписана 10.01.13 через 13 дней после операции.

Гистологическое заключение: легкое с множественными БЭ, заполненными гнойным экссудатом, участками выраженного пневмофиброза, сосуды легкого гипертрофированы, полнокровны, отмечается полное отсутствие функциональной легочной ткани. Микробиологический пейзаж составляли представители *Enterobacteriaceae*.

В дальнейшем проводились динамическое наблюдение и диспансеризация. Пациентка несколько раз госпитализировалась в отделение пульмонологии областной больницы, где проводилась терапия профилактики обострений, санационные фибробронхоскопии. Последняя госпитализация — в ноябре 2019 г., проведены КТ (рис. 2) и спирометрия (ЖЕЛ — 27,8 %, ФЖЕЛ — 20,7 %, ОФВ₁ — 22,3 %), исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода — 89 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислого газа в плазме крови — 36,9 мм рт. ст., pH — 7,42), эхокардиография (фракция изгнания — 55 %, расчетное систолическое давление в легочной артерии — 25 мм рт. ст.).

В настоящее время состояние удовлетворительное, пациентка получает базисную терапию комбинацией будесонид + формотерол, в случае развития обострений в программу амбулаторного лечения добавляется сальбутамол. В период пандемии новой коронавирусной инфекции пациентка тщательно соблюдала режим самоизоляции, вакцинирована от новой коронавирусной инфекции, гриппа и пневмококка.



Рис. 2. Компьютерная томография легких после операции
Figure 2. Computed tomography scan of the chest after the surgery

Обсуждение

Лечение пациентов с врожденными БЭ в настоящее время преимущественно консервативное, начинается в раннем детстве по мере установления диагноза и продолжается в течение дальнейшей жизни. Показания к хирургическому лечению возникают не более чем у 5 % пациентов [14].

Показаниями для хирургического лечения пациентов с БЭ являются необратимые изменения легочной паренхимы в виде пневмофиброза и вторичной кистозной гипоплазии легкого, легочное кровотечение, а также иные осложнения, представленные преимущественно инфекционными деструкциями и эмпиемой плевры [15]. При рецидивирующем легочном кровотечении у пациентов с БЭ требуется особый подход. Селективная бронхиальная ангиография с эмболизацией причинных ветвей способствует остановке и контролю над интенсивностью кровотечения, что позволяет подготовить пациента к вмешательству в плановых условиях [16, 17]. Основным показанием к операции у представленной пациентки являлось тяжелое легочное кровотечение, причиной которого стали выявленные при КТ и операции изменения — тотальная вторичная кистозная гипоплазия оставшейся верхней доли левого легкого с патологической сосудистой сетью, а также БЭ, заполненные экссудатом.

Проведение двусторонних резекций легких — одномоментных или этапных последовательных — сложный тактический и технический вопрос. Послеоперационная летальность после операций на контралатеральном легком после предшествующей пневмонэктомии по поводу рака легкого составляет 6,2 % при краевых атипичных резекциях и 33,3 % — после лобэктомии [18]. Возможность проведения контралатеральных резекций легких после предшествующей пневмонэктомии без существенных рисков усугубления дыхательной недостаточности обусловило перспективы лечения больных немелкоклеточным раком легкого и метастазами в другое легкое. При этом боль-

шинство резекционных вмешательств носят краевой характер по типу атипичной аппаратной резекции [19, 20]. В приведенном клиническом наблюдении наличие викарной эмфиземы верхней доли правого легкого свидетельствовало о высокой вероятности переносимости операции и компенсации дыхательной функции в послеоперационном периоде.

Главной отличительной особенностью клинического наблюдения является подтверждение возможности этапных резекционных вмешательств большого объема на легких и последующей адаптации и компенсации респираторной функции вследствие экспансивного увеличения легочной паренхимы, несмотря на прогрессию основного заболевания, в данном случае БЭ.

Изучение легочной функции после резекционных вмешательств после пневмонэктомии является принципиально важным для оценки степени компенсации газообмена и потенциальной инвалидизации пациента. Стандартная пред- и послеоперационная оценка респираторной функции, основанная на спирографии и исследовании газового состава крови, не позволяет достоверно прогнозировать вероятность развития осложнений после резекционных вмешательств, однако является необходимой для мониторинга компенсаторных возможностей оставшейся части легочной паренхимы в динамике [21].

Отсутствие значимых изменений основных параметров спирографии в пред- и послеоперационном периодах у оперированной пациентки свидетельствовало о произошедшей компенсации дыхательной функции за счет сегментов правого легкого. Уменьшение гипоксемии после заключительной пневмонэктомии произошло за счет ликвидации патологического шунтирования неоксигенированной в крови в большой круг кровообращения, что, как правило, происходит при острых и хронических неспецифических и инфекционных заболеваниях легких. Клинически это проявилось в том, что уже в раннем послеоперационном периоде пациентка отметила облегчение дыхания и уменьшение одышки. О компенсации дыхательной функции свидетельствует также трудоспособность пациентки.

После проведения заключительной пневмонэктомии слева пациентке впервые была присвоена 2-я группа инвалидности, однако спустя 1 год было проведено переосвидетельствование и изменение группы инвалидности со 2-й на 3-ю.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение является иллюстрацией места и роли хирургических методов в лечении пациентов с БЭ, а также компенсаторных возможностей легочной ткани в случае проведения этапных резекционных вмешательств. Анатомическая резекция легкого с патологическими шунтами способствует уменьшению сброса в большой круг кровообращения низкооксигенированной крови, соответственно, у пациентов уже в раннем послеоперационном периоде отмечается улучшение дыхательной функции,

подтвержденное улучшением основных показателей газового состава артериальной крови, при этом компенсация респираторной функции обеспечивалась увеличением в объеме оставшихся 3 сегментов верхней доли правого легкого.

Литература

- Ciccone A.M., Meyers B.F., Guthrie T.J. et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125 (3): 513–525. DOI: 10.1067/mtc.2003.147.
- Dhaliwal R.S., Kalkat M.S. One-stage surgical procedure for bilateral lung and liver hydatid cysts. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64 (2): 338–341. DOI: 10.1016/S0003-4975(97)00475-X.
- Pih G.Y., Kim D.K., Park K.M., Chang H.M. Bilateral lung metastasectomy in carcinoma of the ampulla of Vater. *Thorac. Cancer.* 2017; 8 (2): 124–127. DOI: 10.1111/1759-7714.12418.
- Feldman H.A., Zhou N., Antonoff M.B. et al. Simultaneous versus staged resections for bilateral pulmonary metastases. *J. Surg Oncol.* 2021; 123 (7): 1633–1639. DOI: 10.1002/jso.26392.
- Negi T., Suda T., Tochii S., Hoshikawa Y. Subxiphoid uniportal bilateral lung wedge resection. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2020; 58 (Suppl. 1): i100–102. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa169.
- Abu Akar F.E., Zheng H., Ali G., Zhao X. Bilateral uniportal video-assisted thoracoscopic lung resections. *Int. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2017; 25 (6): 1012–1013. DOI: 10.1093/icvts/ivx181.
- Selman A., Merhej H., Nakagiri T. et al. Surgical treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in Central Europe. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (10): 5843–5850. DOI: 10.21037/jtd-21-879.
- Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
- Hiramatsu M., Shiraishi Y. Surgical management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 28): S3436–3445. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.128.
- Balkanli K., Genç O., Dakak M. et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 24 (5): 699–702. DOI: 10.1016/s1010-7940(03)00497-4.
- Колесников И.С. Руководство по легочной хирургии. Л.: Медицина; 1969.
- Hilberg O., Hyldgaard C., Løkke A. et al. [Individualised treatment of patients with bronchoectasis]. *Ugeskr. Laeger.* 2018; 180 (49): V02180104 (in Danish).
- Laros C.D., Van den Bosch J.M., Westermann C.J. et al. Resection of more than 10 lung segments: a 30-year survey of 30 bronchiectatic patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 95 (1): 119–123. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)35395-4.
- Visser S.K., Bye P., Morgan L. Management of bronchiectasis in adults. *Med. J. Aust.* 2018; 209 (4): 177–183. DOI: 10.5694/mja17.01195.
- Ocakcioglu I. Uniportal thoracoscopic treatment in bronchiectasis patients: preliminary experience. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* 2019; 14 (2): 304–310. DOI: 10.5114/wiitm.2018.78971.
- Перельман М.И. Легочное кровотечение. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 88–92. Доступно на: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92135>
- Чучалин А.Г. Бронхоэктазы. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (3): 4–17. DOI: 10.17116/terarkh20178934-17.
- Toufektzian L., Patris V., Potaris K., Konstantinou M. Is it safe and worthwhile to perform pulmonary resection after contralateral pneumonectomy? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015; 20 (2): 265–269. DOI: 10.1093/icvts/ivu385.
- Grodzki T., Alchimowicz J., Kozak A. et al. Additional pulmonary resections after pneumonectomy: actual long-term survival and functional results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34 (3): 493–498. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.05.023.
- Hiramatsu M., Shiraishi Y., Nakajima Y. et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (1): 245–250. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2011.08.077.

- Mariani A.W., Vallilo C.C., de Albuquerque A.L.P. et al. Preoperative evaluation for lung resection in patients with bronchiectasis: should we rely on standard lung function evaluation? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2021; 59 (6): 1272–1278. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa454.

Поступила: 09.01.22

Принята к печати: 04.10.22

References

- Ciccone A.M., Meyers B.F., Guthrie T.J. et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125 (3): 513–525. DOI: 10.1067/mtc.2003.147.
- Dhaliwal R.S., Kalkat M.S. One-stage surgical procedure for bilateral lung and liver hydatid cysts. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64 (2): 338–341. DOI: 10.1016/S0003-4975(97)00475-X.
- Pih G.Y., Kim D.K., Park K.M., Chang H.M. Bilateral lung metastasectomy in carcinoma of the ampulla of Vater. *Thorac. Cancer.* 2017; 8 (2): 124–127. DOI: 10.1111/1759-7714.12418.
- Feldman H.A., Zhou N., Antonoff M.B. et al. Simultaneous versus staged resections for bilateral pulmonary metastases. *J. Surg Oncol.* 2021; 123 (7): 1633–1639. DOI: 10.1002/jso.26392.
- Negi T., Suda T., Tochii S., Hoshikawa Y. Subxiphoid uniportal bilateral lung wedge resection. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2020; 58 (Suppl. 1): i100–102. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa169.
- Abu Akar F.E., Zheng H., Ali G., Zhao X. Bilateral uniportal video-assisted thoracoscopic lung resections. *Int. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2017; 25 (6): 1012–1013. DOI: 10.1093/icvts/ivx181.
- Selman A., Merhej H., Nakagiri T. et al. Surgical treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in Central Europe. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (10): 5843–5850. DOI: 10.21037/jtd-21-879.
- Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
- Hiramatsu M., Shiraishi Y. Surgical management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 28): S3436–3445. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.128.
- Balkanli K., Genç O., Dakak M. et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 24 (5): 699–702. DOI: 10.1016/s1010-7940(03)00497-4.
- Kolesnikov I.S. [Pulmonary surgery guide]. Leningrad: Meditsina; 1969 (in Russian).
- Hilberg O., Hyldgaard C., Løkke A. et al. [Individualised treatment of patients with bronchoectasis]. *Ugeskr. Laeger.* 2018; 180 (49): V02180104 (in Danish).
- Laros C.D., Van den Bosch J.M., Westermann C.J. et al. Resection of more than 10 lung segments: a 30-year survey of 30 bronchiectatic patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 95 (1): 119–123. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)35395-4.
- Visser S.K., Bye P., Morgan L. Management of bronchiectasis in adults. *Med. J. Aust.* 2018; 209 (4): 177–183. DOI: 10.5694/mja17.01195.
- Ocakcioglu I. Uniportal thoracoscopic treatment in bronchiectasis patients: preliminary experience. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* 2019; 14 (2): 304–310. DOI: 10.5114/wiitm.2018.78971.
- Perel'man M.I. [Pulmonary bleeding]. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 88–92. Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92135> (in Russian).
- Chuchalin A.G. [Bronchiectasis]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (3): 4–17. DOI: 10.17116/terarkh20178934-17 (in Russian).
- Toufektzian L., Patris V., Potaris K., Konstantinou M. Is it safe and worthwhile to perform pulmonary resection after contralateral pneumonectomy? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015; 20 (2): 265–269. DOI: 10.1093/icvts/ivu385.
- Grodzki T., Alchimowicz J., Kozak A. et al. Additional pulmonary resections after pneumonectomy: actual long-term survival and functional results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34 (3): 493–498. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.05.023.
- Hiramatsu M., Shiraishi Y., Nakajima Y. et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in

a developed country. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (1): 245–250. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2011.08.077.

21. Mariani A.W., Vallilo C.C., de Albuquerque A.L.P. et al. Preoperative evaluation for lung resection in patients with bronchiectasis: should

we rely on standard lung function evaluation? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2021; 59 (6): 1272–1278. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa454.

Received: January 09, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Бенян Армен Сисакович — д. м. н., министр здравоохранения Самарской области, профессор кафедры хирургии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 333-00-16; e-mail: armenbenyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-7426>)

Armen S. Benian, Doctor of Medicine, Minister of Health of the Samara Region, Professor, Department of Surgery, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 333-00-16; e-mail: armenbenyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-7426>)

Медведчиков-Ардия Михаил Александрович — к. м. н., доцент кафедры хирургии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-торакальный хирург хирургического торакального отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (846) 956-22-72; e-mail: doctormama163@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-1677>)

нения Самарской области; тел.: (846) 956-22-72; e-mail: doctormama163@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-1677>)

Mikhail A. Medvedchikov-Ardiia, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Thoracic Surgeon, Thoracic Surgical Department, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of the Samara Region; ; tel.: (846) 956-22-72; e-mail: doctormama163@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-1677>)

Абашкин Николай Юрьевич — врач-торакальный хирург хирургического торакального отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (846) 956-22-72; e-mail: abashkin_samara91@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1101-3563>)

Nikolai Yu. Abashkin, Thoracic Surgeon, Thoracic Surgical Department, Thoracic Surgical Department, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of the Samara Region; tel.: (846) 956-22-72; e-mail: abashkin_samara91@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1101-3563>)

Участие авторов

Бенян А.С. — написание текста

Медведчиков-Ардия М.А., Абашкин Н.Ю. — сбор и обработка материала
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Benyan A.S. — writing the text

Medvedchikov-Ardiia M.A., Abashkin N.Yu. — collection and processing of the material

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Задача № 2

Дифференциальная диагностика бронхоэктазов

О.Н.Бродская¹ ✉, И.Н.Бутюгина^{2,3}, О.Ю.Грачева²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

© Бродская О.Н. и соавт., 2022

Для цитирования: Бродская О.Н., Бутюгина И.Н., Грачева О.Ю. Дифференциальная диагностика бронхоэктазов. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 921–922, 928–930. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-921-922-928-930

Challenge No.2

Differential diagnosis of bronchiectasis

Olga N. Brodskaya¹ ✉, Irina N. Butyugina^{2,3}, Olga Yu. Gracheva²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orehovyy bul'var 28,, Moscow, 115682, Russia

³ D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odninadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

© Brodskaya O.N. et al., 2022

For citation: Brodskaya O.N., Butyugina I.N., Gracheva O.Yu. Differential diagnosis of bronchiectasis. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 921–922, 928–930 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-921-922-928-930

Диагностика бронхоэктазии складывается из собственно регистрации этого феномена, оценки распространенности изменений, уточнения микробного пейзажа и, что особенно важно, поиска причин развития бронхоэктазов. Нередко бронхоэктазия оказывается не самостоятельной болезнью, а лишь составным синдромом в рамках других заболеваний. Очевидно, что лечебные подходы к бронхоэктазам значительно различаются в зависимости от фонового заболевания. Публикуемая клиническая задача иллюстрирует достаточно типичную клиническую ситуацию при дифференциальной диагностике бронхоэктазов.

Пациентка А. 40 лет. Жалобы на кашель со слизисто-гнойной мокротой. Данная проблема беспокоит на протяжении последних 7 лет. В 2017 г. при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены бронхоэктазы, в течение последнего года отмечены обострения каждые 2–3 мес., протекающие с увеличением количества и степени гнойности мокроты, субфебрилитетом. После курсов антибактериальной терапии отмечается некоторое улучшение состояния, однако по завершении терапии симптомы вновь усугубляются. Госпитализирована в плановом порядке для уточнения диагноза.

Наследственность по болезням дыхательной системы заболеваниями неотягощена. В детстве частых бронхоле-

гочных заболеваний не отмечалось. Никогда не курила, профессиональных вредностей не установлено. Наличие аллергии на пыль, пыльцу, животных, лекарственные препараты, хронического риносинусита, рецидивирующих отитов, склонности к диарее, бесплодие отрицает.

При осмотре: рост – 162 см, масса тела – 46 кг, индекс массы тела – 17,56 кг / м², сатурация крови кислородом – 96 %, частота дыхания – 18 в минуту. Воронкообразная деформация грудной клетки. Перкуторный звук – коробочный. Жесткое дыхание, рассеянные низкотональные сухие хрипы. Частота сердечных сокращений – 80 в минуту, ритм правильный. Артериальное давление – 110 / 70 мм рт. ст.

Результат диагностической пробы с аллергеном рекомбинантным (Диаскинтест®) – отрицательный.

Выполнена КТ органов грудной клетки (см. рисунок).

При проведении фибробронхоскопии получены бронхоальвеолярные смывы, жидкость исследована при помощи люминисцентной микроскопии. Выявлены кислотоустойчивые микобактерии.

Наиболее вероятный диагноз:

- муковисцидоз;
- туберкулез легких;
- первичная цилиарная дискинезия;
- нетуберкулезный микобактериоз.

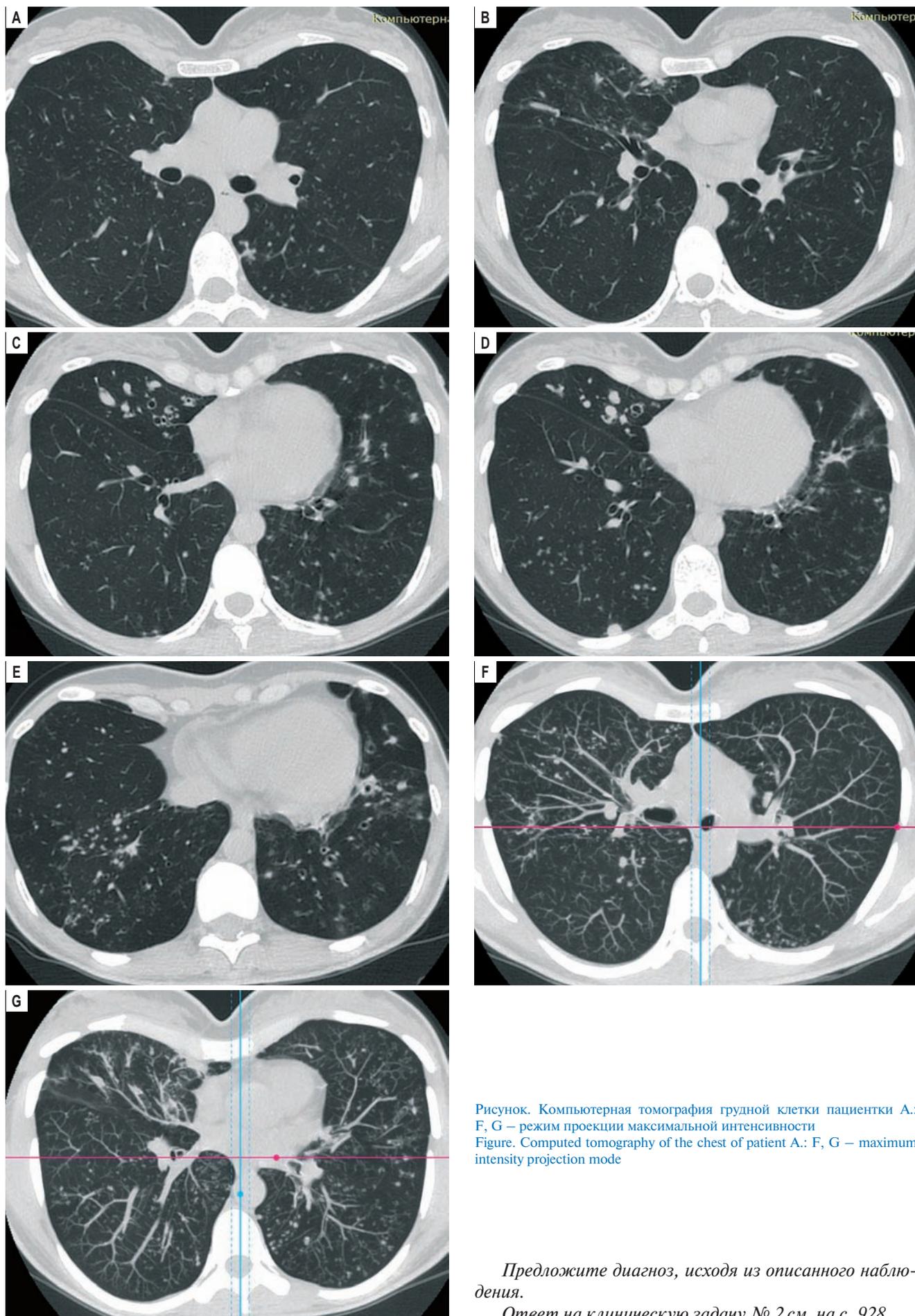


Рисунок. Компьютерная томография грудной клетки пациентки А.: F, G – режим проекции максимальной интенсивности
Figure. Computed tomography of the chest of patient A.: F, G – maximum intensity projection mode

Предложите диагноз, исходя из описанного наблюдения.
Ответ на клиническую задачу № 2 см. на с. 928.



Коморбидные заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и COVID-19 в Алматы (Республика Казахстан)

Г.У.Есетова ✉, Л.Р.Идрисова, С.С.Салимова, Б.Коньсбай, Д.Батырбай, Т.А.Муминов

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова: 050012, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 90

Резюме

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) отличается мультикоморбидностью, которая оказывает влияние на тяжесть течения основного заболевания, в частности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Целью** исследования явилось выявление взаимосвязей между коморбидным состоянием и тяжестью поражения легких с продолжительностью пребывания в стационаре. **Материалы и методы.** Обследованы больные COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) ($n = 72$: 33 женщины, 39 мужчин; средний возраст – $67,40 \pm 12,02$ года), получавшие лечение в городских стационарах (Алматы, Казахстан). РНК вируса SARS-CoV-2 идентифицирована методом полимеразной цепной реакции у 46 (63,8 %) пациентов. **Результаты.** Установлено, что основными коморбидными патологиями у больных ХОБЛ при COVID-19 являются артериальная гипертензия (АГ) (32 %), ишемическая болезнь сердца (17 %) и сахарный диабет 2-го типа (10 %). По данным компьютерной томографии у 48,7 % больных установлена II степень поражения легочной ткани, суммарная доля больных с более тяжелым поражением (III–IV) составила 36,2 %. Средний показатель срока госпитализации составил $13,8 \pm 7,9$ койко-дня. **Заключение.** При COVID-19 у больных ХОБЛ отмечается значительное увеличение числа случаев АГ, при которой требуется дополнительная коррекция.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность.

Конфликт интересов: Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование осуществлялось за счет гранта Министерства образования и науки Республики Казахстан (AP09561834), выданного Т.А.Муминову.

Этическая экспертиза. Все клинические исследования одобрены на заседании локального этического комитета (протокол № 11 (102) от 23.10.20).

Благодарность. Авторы выражают благодарность руководству Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова за поддержку исследований.

© Есетова Г.У. и соавт., 2022

Для цитирования: Есетова Г.У., Идрисова Л.Р., Салимова С.С., Коньсбай Б., Батырбай Д., Муминов Т.А. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и COVID-19 в Алматы (Республика Казахстан). *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 923–926. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-923-926

Comorbidities in patients with chronic obstructive lung disease and COVID-19 in Almaty (Kazakhstan Republic)

Gulstan U. Esetova ✉, Leyla R. Idrisova, Suyumbike S. Salimova, Bakhyt Konysbay, Darakyz Batyrbay, Talgat A. Muminov

Asfendiyarov Kazakh National Medical University: Tole bi 90, Almaty, 050012, Kazakhstan

Abstract

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) infection is characterized by multi-comorbidity, which increases the severity of the disease. **The aim** of the study was to identify the relationship between the length of stay in the hospital and the comorbidity and the severity of lung damage. **Methods.** 72 patients with COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) infection were studied, including 33 women and 39 men who were treated in the city hospitals. The average age was 67.4 ± 12.02 years. The SARS-CoV-2 RNA virus was identified by PCR in 46 (63.8%) patients. **Results.** The most common comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with COVID-19 included arterial hypertension (in 32%), coronary artery disease (17%), and type 2 diabetes (10%). The majority of patients (48.7%) had the CT II stage. The total proportion of patients with an advanced damage (corresponding to CT III – IV) was 36.2%. Mean hospitalization length was 13.8 ± 7.9 days. **Conclusion.** COPD patients with COVID-19 infection included a significant percentage of patients with arterial hypertension, which required additional treatment.

Key words: COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity.

Conflict of Interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. Grant of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (AP09561834) issued to T.A.Muminov.

Ethical expertise. All clinical trials were approved at the meeting of the Local ethics committee (minutes No.11 (102) dated October 23, 2020).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to managers of Asfendiyarov Kazakh National Medical University for supporting the research.

© Esetova G.U. et al., 2022

For citation: Esetova G.U., Idrisova L.R., Salimova S.S., Konysbay B., Batyrbay D., Muminov T.A. Comorbidities in patients with chronic obstructive lung disease and COVID-19 in Almaty (Kazakhstan Republic). *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 923–926 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-923-926

По данным литературы, исход и течение состояний, ассоциированных с COVID-19 (*CO*rona*V*irus Disease 2019), определяется наличием сопутствующих патологий. В.Б.Гриневиц и соавт. отмечено, что к состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, относятся сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронические воспалительные заболевания кишечника, заболевания печени [1].

По данным исследований заболеваемости COVID-19, проведенных китайскими учеными, показано, что наиболее распространенной сопутствующей патологией у пациентов с подтвержденным COVID-19 являлась АГ (21 %), другими наиболее частыми находками были СД (11 %), цереброваскулярные (2,4 %) и сердечно-сосудистые (5,8 %) заболевания, хронические заболевания почек (3,6 %), печени (2,9 %) и легких (2,0 %), злокачественные новообразования (2,7 %); курильщиками являлись 8,7 % больных [2].

Целью исследования явилось выявление взаимосвязей между коморбидным состоянием и степенью тяжести поражения легких с продолжительностью пребывания в стационаре.

Материалы и методы

Обследованы пациенты с COVID-19 ($n = 72$: 33 женщины, 39 мужчин; средний возраст – $67,40 \pm 12,02$ года), получавшие лечение в городских стационарах (Алматы, Казахстан). РНК вируса SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) идентифицирована методом полимеразной цепной реакции у 46 (63,8 %) пациентов.

У всех больных проводилось рутинное обследование, включая общеклинические и биохимические анализы. Из инструментальных методов обследования применялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS статистических программ (2015).

Клиническое исследование одобрено на заседании Локального этического комитета (протокол № 11 (102) от 23.10.20). Работа выполнена в рамках гранта, выделенного Министерством образования и науки Республики Казахстан (AP09561834).

Результаты

По результатам обследования пациентов с COVID-19 ($n = 72$) у 41 (32 %) больного выявлена АГ, у 22 (17 %) – ИБС, у 13 (10 %) – СД, у 53 (41 %) – другие хронические заболевания, в т. ч. онкологические ($n = 2$) (рис. 1).

Выраженность патологических изменений легочной ткани по данным МСКТ ОГК у больных COVID-19 определялась согласно классификации интерпретации компьютерных томограмм (КТ) по Про-

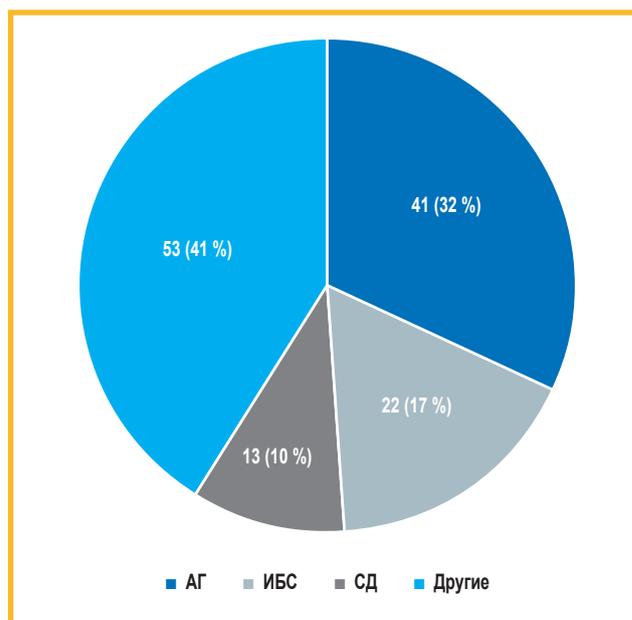


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

Figure 1. Comorbidities in patients with COVID-19 pneumonia

токолу диагностики и лечения COVID-19 (2021) Республиканского центра развития здравоохранения Республики Казахстан [3] (рис. 2):

- легкая форма пневмонии с участками «матового стекла» (поражение < 25 % легочной ткани – КТ I) установлена у 7 (17,9 %) пациентов;
- пневмония умеренной степени (поражение 25–50 % легочной ткани – КТ II) – у 19 (48,7 %) пациентов;

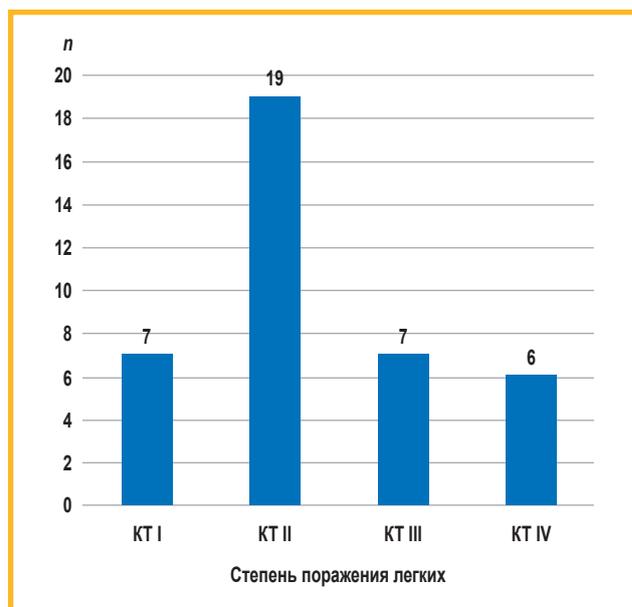


Рис. 2. Степень поражения легких у коморбидных пациентов с COVID-19 по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки; n

Примечание: КТ – компьютерная томография.

Figure 2. The degree of lung damage in comorbid patients with COVID-19 according to multislice computed tomography of the chest; n

- пневмония средней степени тяжести (поражение 50–75 % легочной ткани – КТ III) – у 7 (17,9 %) пациентов;
- тяжелая форма пневмонии (поражение > 75 % легочной ткани – КТ IV) – у 6 (15,3 %) пациентов.

Средняя продолжительность госпитализации составила $13,8 \pm 7,9$ койко-дня, что в целом соответствует таковой у пациентов с типичной пневмонией, однако у больных с пневмонией тяжелого течения и сопутствующими заболеваниями отмечено увеличение срока пребывания в стационаре.

Обсуждение

В целом полученные по данным исследования результаты совпали с таковыми *В.Б.Гриневиц и соавт.* и *A.Baradaran et al.* [1, 2]. Показано, что тяжелое течение COVID-19 обусловлено не столько свойствами самого вируса, например, патогенностью, вирулентностью или изменчивостью, сколько особенностями организма-хозяина, среди которых особое значение придается коморбидности, которая, в свою очередь, вероятно, оказывает влияние на выживаемость и прогноз течения заболевания. Поскольку вирус имеет тропность к сосудистой стенке, наличие АГ в данном случае, по всей видимости, является причиной дополнительных повреждений, что оказывает влияние на ресурс адаптивных возможностей организма, поэтому в протоколы лечения включены антикоагулянты. Также по данным некоторых экспериментальных работ отмечено, что, поскольку точкой приложения вируса является ангиотензиновый рецептор, в схемы терапии были включены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [4].

Заключение

По результатам представленного сообщения сделаны следующие выводы:

- основными коморбидными патологиями у больных ХОБЛ при COVID-19 являются АГ (32 %), ИБС (17 %) и СД 2-го типа (10 %);
- у 48,7 % из 72 обследованных по данным МСКТ ОГК установлена II степень поражения легочной ткани, суммарная доля больных с поражением III–IV степени составила 36,2 %;
- средний срок госпитализации составил $13,8 \pm 7,9$ койко-дня.

Таким образом, у больных ХОБЛ при COVID-19 отмечается мультиморбидность с вовлечением в патологический процесс сосудистых поражений, в т. ч. АГ, ИБС и СД, что, вероятно, определяет сложность клинико-диагностического ведения этих пациентов. Для оценки долгосрочной выживаемости и качества жизни у пациентов с коморбидной патологией, перенесших COVID-19, рекомендуется наблюдение в катамнезе.

Литература

1. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
2. Baradaran A., Ebrahimzadeh M.H., Baradaran A., Kachooei A.R. Prevalence of comorbidities in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Bone Jt Surg.* 2020; 8 (Suppl. 1): 247–255. DOI: 10.22038/abjs.2020.47754.2346.
3. Национальный научный центр развития имени Салидат Кайрбековой. Информация о клиническом протоколе «Коронавирусная инфекция COVID-19». Доступно на: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-50-44/press-reliz/1966-informatsiya-o-klinicheskom-protokole-koronavirusnaya-infektsiya-covid-19>
4. Rothlin R.P., Duarte M., Pelorosso F.G. et al. Angiotensin receptor blockers for COVID-19: pathophysiological and pharmacological considerations about ongoing and future prospective clinical trials. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 603736. DOI: 10.3389/fphar.2021.603736.

Поступила: 09.06.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. [Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).
2. Baradaran A., Ebrahimzadeh M.H., Baradaran A., Kachooei A.R. Prevalence of comorbidities in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Bone Jt Surg.* 2020; 8 (Suppl. 1): 247–255. DOI: 10.22038/abjs.2020.47754.2346.
3. Salidat Kairbekova National Research Center for Health Development. [Information and clinical protocol “Coronavirus infection COVID-19”]. Available at: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-50-44/press-reliz/1966-informatsiya-o-klinicheskom-protokole-koronavirusnaya-infektsiya-covid-19> (in Russian).
4. Rothlin R.P., Duarte M., Pelorosso F.G. et al. Angiotensin receptor blockers for COVID-19: pathophysiological and pharmacological considerations about ongoing and future prospective clinical trials. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 603736. DOI: 10.3389/fphar.2021.603736.

Received: June 09, 2022
Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Есетова Гульстан Утегеновна – к. м. н., заведующая кафедрой пульмонологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова; тел.: (7771) 448-69-55; e-mail: lung.center@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>)

Gulstan U. Esetova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; tel.: (7771) 448-69-55; e-mail: lung.center@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>)

Идрисова Лейла Рустемовна – к. м. н., доцент Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова; тел.: (727)

338-70-90; e-mail lidrika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>)

Leyla R. Idrisova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; tel.: (727) 338-70-90; e-mail lidrika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>)

Салимова Суяумбике Салимовна – доцент Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова; тел.: (727) 338-70-90; e-mail: salimova-1950@mail.ru

Suyumbike S. Salimova, Associate Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; tel.: (727) 338-70-90; e-mail: salimova-1950@mail.ru

Коньсбай Бакыт – резидент кафедры пульмонологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова; тел.: (727) 338-70-90; e-mail: lung.center@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3835-6796>)

Konysbay Bakyt, Resident, Department of Pulmonology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; tel.: (727) 338-70-90; e-mail: lung.center@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3835-6796>)

Даракыз Батырбай – резидент кафедры пульмонологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова; тел.: (727) 338-70-90; e-mail: lung.center@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5458-3024>)

Darakyz Batyrbay, Resident, Department of Pulmonology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; tel.: (727) 338-70-90; e-mail: lung.center@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5458-3024>)

Муминов Талгат Аширович – д. м. н., академик Национальной академии наук Республики Казахстан, профессор кафедры пульмонологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова; член Международного Союза борьбы против туберкулеза и легочных болезней, академик Гамбургской академии медицины и профилактики, Польской медицинской академии, президент Ассоциации фтизиатров Республики Казахстан; тел.: (7777) 211-90-97; e-mail: tamuminov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-9314>)

Talgat A. Muminov, Doctor of Medicine, Academician of the National Academy of Sciences, Kazakhstan Republic, Professor, Department of Pulmonology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; Member of the International Union against Tuberculosis and Pulmonary Diseases, Academician, Hamburg Academy of Medicine and Prevention, Polish Medical Academy, President, Association of Phthisiologists of the Kazakhstan Republic; tel.: (7777) 211-90-97; e-mail: tamuminov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-9314>)

Участие авторов

Муминов Т.А. – общее руководство, предоставление гранта

Коньсбай Б., Батырбай Д. – сбор материала

Салимова С.С., Идрисова Л.С., Есетова Г.У. – анализ, написание статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Muminov T.A. – general management, receiving the grant

Konysbay B., Batyrbay D. – collection of the material

Essetova G.U., Idrissova L.R., Salimova S.S. – analysis, writing an article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Окончание. Начало см. на стр. 905

На основании личного опыта Ф.Г.Углов категорически не рекомендовал проводить аспирационную биопсию, на которой настаивали многие хирурги. В главе, посвященной дооперационной подготовке, детально представлена методика выполнения бронхоскопических, эндотрахеальных санаций и постурального дренажа. Также в монографии четко определены показания и противопоказания к резекции легких, при этом отмечено, что рак легкого и хронические гнойные процессы являются абсолютными показаниями к хирургическому лечению. Центральное место в монографии занимают вопросы оперативной техники. Приведена разработанная автором техника разрезов (хирургических доступов). Издание прекрасно иллюстрировано, представлены данные полного рентгенологического обследования 76 пациентов и 66 оригинальных авторских рисунков по технике операций. Приведены истории болезни 41 пациента, которых оперировал Ф.Г.Углов. Без преувеличения можно сказать, что эта книга стала настольным пособием для каждого торакального хирурга.

В 1958 г. выходит очередное издание монографии «Рак легкого: клиника, диагностика и лечение» (перездание – «Рак легкого», 1962).

За труды по легочной хирургии в 1961 г. Ф.Г.Углов был удостоен Ленинской премии.

В 1950 г. Ф.Г.Углов возглавил кафедру госпитальной хирургии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова. По инициативе Ф.Г.Углова в 1965 г. был создан Всесоюзный научно-исследовательский институт пульмонологии, а Федор Григорьевич стал его первым директором. Научные направления, разрабатываемые специалистами института, касались практических всех аспектов патологии легких – патофизиологических изменений легких при внутригрудной травме, особенностей прикрепления париетальной плевры у здоровых и больных с патологией легких, изменений внешнего дыхания и газа в крови у больных после резекции легких. Разработана методика эффективной местной интратрахеальной и внутрилегочной пенициллинотерапии при хронических легочных нагноениях. Кроме того, показана эффективность применения кон-

сервированной плацентарной крови в грудной хирургии. Разрабатывались также направления, касающиеся диагностики, показаний и противопоказаний к хирургическому лечению рака легкого, методики хирургического лечения хронической неспецифической пневмонии, при этом немало внимания уделялось использованию методов экономных резекций, изучались результаты неотложных операций резекции легких при кровотечениях и рецидивирующем кровохарканье.

Под руководством Ф.Г.Углова (1965–1972) защищены 3 докторские и 20 кандидатских диссертаций по вопросам диагностики и лечения заболеваний легких. Большой вклад в развитие хирургии легких внесен лично Ф.Г.Угловым – им разработаны и предложены переднебоковой волнообразный доступ к органам грудной полости, методика интраперикардиальной перевязки сосудов легкого при медиастинальной форме рака легкого, а также перевязки магистральных ветвей легочной артерии при нагноительных легочных заболеваниях.

В 1976 г. вышла монография Ф.Г.Углова «Патогенез, клиника и лечение хронической пневмонии», в которой обобщен и систематизирован материал по диагностике, хирургическому и консервативному лечению хронической пневмонии, разработана и предложена оригинальная классификация хронической пневмонии, приведены современные методы обследования больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, включая кинобронхографию, ангиопульмонографию.

Освоению и развитию легочной хирургии Ф.Г.Углов отдал 50 лет своей жизни. Результатом этого труда стали 1 000 спасенных им жизней больных с патологией легких, а также сотни учеников, которые успешно продолжают совершенствовать одно из самых непростых направлений в хирургии на основе современных технических достижений.

*Вербовая Татьяна Алексеевна – к. м. н.,
кафедра госпитальной хирургии № 2 ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России*

Ко дню рождения Светланы Ивановны Овчаренко

To the birthday of Svetlana I. Ovcharenko



12 декабря 2022 г. Светлана Ивановна Овчаренко — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Европейского респираторного общества, Президиума Российского общества пульмонологов, заслуженный врач Российской Федерации отмечает замечательный юбилей.

Светлана Ивановна родилась в Днепропетровске в семье медиков. В 1961 г. закончила I МОЛМИ по специальности «Лечебное дело». По окончании клинической ординатуры работала на кафедре факультетской терапии, где продолжает трудиться по настоящее время.

В 1971 г. С.И.Овчаренко защитила кандидатскую диссертацию, посвященную внутритрахеальному введению гидрокортизона в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронических астматических бронхитов; темой докторской диссертации (1992) явилось эндобронхиальное применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний легких, сопровождающихся нарушением бронхиальной проходимости.

Научные интересы Светланы Ивановны широки и разнообразны — это вопросы преподавания, междисциплинарные проблемы, сотрудничество с физиками, морфологами, оториноларингологами, психiatрами, кардиологами. Результаты этих совместных исследований отражены в кандидатских диссертациях ее учеников, многочисленных научных публикациях, докладах и 2 патентах на изобретения.

Под руководством С.И.Овчаренко выполнены 15 кандидатских диссертаций, она также являлась консультантом 1 докторской диссертации. Светлана Ивановна Овчаренко награждена знаком «Отличник здравоохранения», вузовской медалью «За лучшую научную работу года», является лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области образования.

Великолепный врач, ученый и опытный наставник, настоящий профессионал своего дела, обладающий богатейшим багажом научной, педагогической и воспитательной работы, Светлана Ивановна щедро делится жизненным опытом со своими учениками. Практически все ученики Светланы Ивановны остаются верными своей профессии, что является неопровержимым доказательством ее педагогического таланта.

Вклад Светланы Ивановны в развитие отечественной пульмонологии трудно переоценить. Благодаря высокому профессионализму, неиссякаемой энергии, активной жизненной позиции и преданности любимому делу Светлана Ивановна по праву снискала непререкаемый авторитет, а ее плодотворная деятельность явилась ярким примером служения отечественной медицине.

Отвечать за здоровье людей непросто, с такой нелегкой работой способен справиться только сильный духом человек. Подарить своим пациентам возможность дышать полной грудью при любой погоде — основная задача каждого пульмонолога, с которой Светлана Ивановна с честью справляется, избавляя от боли и страданий, возвращая своим пациентам радость жизни, спокойствие и здоровье, открывая новые перспективы и исцеляя не только лекарствами, но и вниманием, добрым отношением и словами утешения.

Члены редакционной коллегии и сотрудники редакции журнала «Пульмонология» поздравляют Светлану Ивановну Овчаренко со знаменательной датой и от души желают доброго здоровья, душевной гармонии, семейного благополучия, неизменной поддержки родных и друзей, бодрости духа, успехов и позитивного настроения!

Ответ на задачу № 2

Answer to the challenge No.2

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) включают в себя представителей рода *Mycobacterium*, исключая *Mycobacterium tuberculosis complex*, *M. leprae complex* и *M. ulcerans* [1]. В настоящее время описаны > 190 видов, относящихся к НТМБ, не все из них патогенны для человека [1]. Микобактериоз – инфекционное заболевание, вызываемое НТМБ с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Заражение НТМБ происходит преимущественно аэрогенным путем из окружающей среды. Передача НТМБ от человека к человеку маловероятна, но не исключена. Обсуждается роль реактивации НТМБ в ткани легких и лимфатических узлах. НТМБ являются условно-патогенными микробами, поэтому для развития болезни необходимо совпадение ряда предрасполагающих к этому факторов, чаще это сочетание уже имеющегося легочного заболевания, длительной колонизации дыхательных путей НТМБ, большая инфицирующая доза и снижение местного и системного иммунитета [2].

M. Kartalija et al. описан иммунофенотип, предрасполагающий к развитию микобактериоза. Данный иммунофенотип характеризуется низким индексом массы тела, скелетными аномалиями (сколиоз, воронкообразная деформация грудной клетки), сниженной продукцией интерферона- γ и интерлейкина-10 [3].

В повседневной практике применяется упрощенная классификация НТМБ по скорости роста на питательных средах на медленно- и быстрорастущие [1, 2]. Необходимо отметить, что патогенность НТМБ различается между конкретными видами. Так, например, инфицирование дыхательных путей человека *M. gordonae*, скорее всего, не приведет к развитию

заболевания, в то время как *M. kansasii* с большой вероятностью ассоциированы с клинически значимым микобактериозом [1].

Клинические проявления НТМБ неспецифичны, выраженность проблем может быть различной – от практически полного отсутствия жалоб до значимого снижения качества жизни. Нередко пациентов беспокоят продуктивный кашель, возможно кровохарканье, субфебрильная температура, слабость, недомогание, одышка [2].

Рентгенологические проявления включают наличие очаговых и фокусных затемнений, полостных образований и / или мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами. Описаны рентгенологические паттерны, более характерные для определенных видов НТМБ, однако подобные заключения носят гипотетический характер и, безусловно, нуждаются в бактериологическом подтверждении [2].

Диагноз микобактериоз легких устанавливается на основании критериев Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*, 2007) и Американского общества по инфекционным болезням (*Infectious Diseases Society of America – IDSA*) [2, 4] (см. таблицу).

У пациентов с НТМБ результаты диагностической пробы с аллергеном рекомбинантным (Диаскинтест®) чаще отрицательные, т. к. при ее проведении выявляется специфический иммунный ответ на введение рекомбинантного белка, содержащего 2 антигена – CFP10 и ESAT-6. Рекомбинантный белок CFP10–ESAT-6 присутствует в вирулентных штаммах микобактерий и отсутствует в вакцинном штамме BCG

Таблица
Table

Клинические и микробиологические критерии, используемые при установлении диагноза микобактериоз легких
Clinical and microbiological criteria used in establishing the diagnosis of pulmonary mycobacteriosis

Клинические критерии	Наличие очаговых или полостных изменений по данным рентгенографии или выявленных при компьютерной томографии высокого разрешения мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами
	Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
Микробиологические критерии	≥ 2 положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на КУМ и посев)
	или
	По меньшей мере 1 положительный посев БАЛЖ на НТМБ или промывных вод бронхов
	или
	Гистопатологические изменения в трансbronхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или КУМ) при положительном посеве на НТМБ, или по меньшей мере 1 положительный посев мокроты, или посев БАЛЖ или промывных вод бронхов на НТМБ

Примечание: НТМБ – нетуберкулезные микобактерии; КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость.

и большинстве НТМБ (кроме *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) [2].

Микобактериозы легких обычно характеризуются длительным течением, возможны обострения с нарастанием интоксикации, количества и степени гнойности мокроты. Нередко подобные обострения успешно купируются при приеме антибактериальных препаратов короткими курсами, что свидетельствует о потенциальной роли неспецифической микрофлоры в провокации обострений [2].

НТМБ могут быть первичной причиной развития бронхоэктазов [5]. Считается, что локализация бронхоэктазов в средней доле и язычковых сегментах легких является маркером нетуберкулезного микобактериоза [6]. При инфицировании НТМБ может осложняться течение уже имеющейся бронхоэктазии. *N. Kwak et al.* показано, что за 8-летний срок наблюдения 14 % пациентов с предсуществующими бронхоэктазами были инфицированы НТМБ, что сопровождалось утяжелением рентгенологических проявлений болезни [5].

Лечение легочных микобактериозов представляет собой сложную задачу. Как правило, требуется индивидуальный подход с учетом вида НТМБ, их чувствительности к антибактериальным препаратам, особенностей и темпов прогрессирования поражений легких, возраста и сопутствующих заболеваний пациента. В проекте Российских клинических рекомендаций по микобактериозам органов дыхания рекомендуется взвешенный подход к назначению этиотропной терапии и рассматривается возможность патогенетического и симптоматического лечения при отсутствии прогрессирования полостных изменений и небольшой выраженности симптоматики [2]. В то же время в руководстве ATS / Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) / Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) / IDSA рекомендуется проведение этиотропной терапии, но не выжидательная тактика, однако вместе с тем оговаривается необходимость индивидуального подхода и детального обсуждения с пациентом подходов к терапии [1].

В рассматриваемом клиническом случае при выявлении кислотоустойчивых микобактерий методом люминесцентной микроскопии диагностический поиск сужается до 2 диагнозов – туберкулез легких или нетуберкулезный микобактериоз. Длительное малопрогрессирующее течение, компьютерно-томографическая картина двусторонних бронхоэктазов с преимущественным поражением средней доли с вовлечением нижних долей в сочетании с множественными мелкими очагами практически по всем легочным полям, а также отрицательный результат пробы Диаскинтест® свидетельствуют в большей степени в пользу нетуберкулезного микобактериоза. Данное предположение подтверждено результатами посева бронхоальвеолярных смывов с идентификацией *M. avium*.

Обращает на себя внимание соответствие пациентки фенотипу, описанному *M. Kartalija et al.* [3], – наличие дефицита массы тела и воронкообразной деформации грудной клетки. Кратковременный эффект от курсов антибактериальной терапии, назначаемых по поводу обострений, связан с воздействием на неспецифическую флору.

Безусловно, генетические заболевания, ассоциированные с бронхоэктазами (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия), могут осложняться инфицированием НТМБ. Однако отсутствие наследственной отягощенности, дебют респираторных симптомов после 30 лет, отсутствие вовлечения ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы позволяют клинически отвергнуть данные диагнозы. Вероятнее всего, в данном случае у пациентки с иммунофенотипом, предполагающим дефект в синтезе интерферона-γ и интерлейкина-10, наблюдаются бронхоэктазы, спровоцированные *M. avium*.

Литература

1. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020.
2. Российское респираторное общество. Микобактериозы органов дыхания: клинические рекомендации. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf
3. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L. et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 197–205. DOI: 10.1164/rccm.201206-1035OC.
4. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
5. Kwak N., Lee J.H., Kim H.J. et al. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 293. DOI: 10.1186/s12890-020-01331-3.
6. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство в 3 т. 2-е изд., переработ. и доп. М.: Литтерра; 2017.

References

1. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020.
2. Russian Respiratory Society. [Mycobacteriosis of the respiratory system: clinical guidelines]. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf (in Russian).
3. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L. et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 197–205. DOI: 10.1164/rccm.201206-1035OC.
4. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
5. Kwak N., Lee J.H., Kim H.J. et al. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 293. DOI: 10.1186/s12890-020-01331-3.
6. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a guide in 3 vol.]. 2nd edn. Moscow: Litterra; 2017 (in Russian).

Информация об авторах / Authors Information

Бродская Ольга Наумовна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>, SPIN-код: 8394-5765)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>, SPIN code: 8394-5765)

Бутюгина Ирина Николаевна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения для больных муковисцидозом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; научный сотрудник лаборатории муко-

висцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Irina N. Butyugina, Pulmonologist, Pulmonology Department for patients with cystic fibrosis, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Грачева Ольга Юрьевна – заведующая пульмонологическим отделением для больных муковисцидозом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 283-06-16; e-mail: golfa65@yandex.ru

Olga Yu. Gracheva, Head of the Pulmonology Department for patients with cystic fibrosis, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 283-06-16; e-mail: golfa65@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЙ МУКОЛИТИК-АНТИОКСИДАНТ ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ

ФЛУИМУЦИЛ®

N-ацетилцистеин¹

-  Прямое муколитическое действие¹
-  Антиоксидантное действие¹
-  Фибринолитическое действие*
-  Противовоспалительное действие¹
-  Цитопротекторное действие¹
-  Активен при гнойной мокроте¹



* За счет стимуляции мукозных клеток бронхов, секрет которых лизирует фибрин.
1. Инструкция по применению препарата Флуимуцил®

Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)



Опыт применения
в мире **более 10 лет**¹



Производится
ООО «НПО Петровакс Фарм»
(Московская область)²



Рекомендован
экспертным сообществом³



Входит
в **перечень ЖНВЛП**⁴



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
– в рамках национального календаря профилактических прививок;
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.
Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплениями; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; большим бронхитальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2–6 мес.	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11–15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11–15 мес.
7–11 мес.	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12–23 мес.	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями.
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемopoэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12–15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.
Транспортировать при температуре от 2–25 °С. Не замораживать.
Допускается транспортирование при температуре выше 2–8 °С не более пяти дней.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Предприятие-производитель

1) Пфайзер Айрланд, Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастил Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Упаковано:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Претензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230



www.pfizermedinfo.ru
PP-PRV-RUS-0092 сентябрь 2022

На правах рекламы
Материал предназначен для работников системы здравоохранения

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.ru



1. Wasserman M, et al. Twenty-Year Public Health Impact of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in US Children // Emerging Infectious Diseases. 2021; 27 (6): 1627-1636. doi:10.3201/eid2706.204238. 2. Превенар® 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения (с изменениями) ЛП-000796-200918. 3. Дранкина О.М. и соавт. Методические рекомендации «Иммунизация взрослых», МЗ РФ, 2020 г. URL: http://nascli.ru?id=19860&download=1 (дата обращения – 25.08.2022). 4. Государственный реестр предельных отпускных цен. URL: http://gfrs.tosminzdrav.ru/pricelms.aspx (дата обращения – 25.08.2022).

Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить Вам, что научно-практический журнал «Пульмонология» на сайте www.pulmonology.ru открывает **немедленный онлайн доступ** ко всем опубликованным статьям.

Вы можете ознакомиться и скачать содержимое всех публикаций и выпусков, начиная с 1991 года по настоящее время. При некоммерческом использовании материалов журнала, в частности цитировании, ссылка на журнал обязательна. Коммерческое использование возможно только с разрешения ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология».

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России, агентстве «Книга-Сервис» и на сайте журнала.

Подписные индексы:

73322 – для физических лиц,

80642 – для юридических лиц.

По вопросам подписки также можно обращаться в редакцию по e-mail: fin@pulmonology.ru или по телефону: **+7 (916) 777-28-30**.

